МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Диклофенак натрия** |  | **ФС.2.1.0094** |
| **Диклофенак** |  |  |
| **Diclofenacum natricum** |  | **Взамен ФС.2.1.0094.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C14H10Cl2NNaO2 | М.м. 318,13 |
| [15307-79-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[2-(2,6-Дихлоранилино)фенил]ацетат натрия.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % диклофенака натрия С14Н10Cl2NNaO2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в метаноле, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в воде.

\*Гигроскопичен.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»).Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца диклофенака натрия.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в натрия гидроксида растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора натрия гидроксида раствором 0,1 М до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 240 до 350 нм должен иметь максимум при 276 нм и минимум при 249 нм.

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора. Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл метанола должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Оптическая плотность.** Оптическая плотность раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», измеренная при длине волны 440 нм в кювете с толщиной слоя 1 см (по сравнению с метанолом), не должна превышать 0,05 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 0,8 г натрия дигидрофосфата моногидрата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой разведённой 10 % до 2,5. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют содержимое флакона с фармакопейным стандартным образцом диклофенака для проверки разделительной способности хроматографической системы, содержащим примеси А и F, в 1,0 мл ПФ.

Примечание

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

Примесь F: 2-(2,6-дихлорфенил)-*N*-(4-хлорфенил)ацетамид [560075-65-2].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 оС; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика диклофенака. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Диклофенак – 1 (около 25 мин); примесь А – около 0,4; примесь F – около 0,8.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей A и F используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу диклофенака для проверки разделительной способности хроматографической системы, и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси F и диклофенака должно быть не менее 4,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 0,7; примесь F – 0,3.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать площадь пика диклофенака на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика примеси F не должна превышать 0,75 площади пика диклофенака на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади пика диклофенака на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать 2,5 площади пика диклофенака на хроматограмме растворасравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

\*\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 4,67 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,25 г (точная навеска) субстанции в 60 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствор хлорной кислоты соответствует 31,81 мг диклофенака натрия С14Н10Cl2NNaO2.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

\*\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.