МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Индометацин** |  | **ФС.2.1.0424** |
| **Индометацин** |  |  |
| **Indometacinum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C19H16ClNO4 | М.м. 357,79  |
| [53-86-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[2-Метил-5-метокси-1-(4-хлорбензоил)-1*H*-индол-3-ил]уксусная кислота.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % индометацина C19H16ClNO4 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

Описание. От белого до жёлтого цвета кристаллический порошок.

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость.** Умеренно растворим в спирте 96 % и хлороформе; практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области», без предварительной перекристаллизации). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см−1, по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца индометацина.

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

*Растворитель*. Хлористоводородной кислоты раствор 1 М—метанол 1:9.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 300 до 350 нм должен иметь максимум при 318 нм. Удельный показатель поглощения в максимуме должен быть от 170 до 190.

*3. Качественная реакция.* Растворяют 0,1 г субстанции в 10 мл спирта 96 %, при необходимости слегка нагревают. После прибавления к 0,1 мл полученного раствора 2 мл свежеприготовленной смеси гидроксиламина гидрохлорида раствор 25 %—натрия гидроксида раствор 8,5 % 1:3, 2 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 % и 1 мл железа(III) хлорида раствора 1,3 % должно появиться фиолетово-розовое окрашивание.

*4. Качественная реакция*. Растворяют 0,1 г субстанции в 10 мл спирта 96 %, при необходимости слегка нагревают. К 0,5 мл раствора полученного раствора прибавляют 0,5 мл диметиламинобензальдегида раствора 2 %; должен образоваться осадок, который растворяется при встряхивании. Полученный раствор нагревают на водяной бане до образования голубовато-зелёной окраски, продолжают нагревание в течение 5 мин и охлаждают на ледяной бане в течение 2 мин; должен образоваться осадок и окраска должна измениться на серовато-зелёную. После прибавления 3 мл спирта 96 % раствор становится прозрачным, окраска должна измениться на фиолетово-розовую.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 158 до 162 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Муравьиной кислоты безводной раствор 5 г/л.

*Подвижная фаза Б (ПФБ*). Муравьиной кислоты безводной раствор 5 г/л в ацетонитриле.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 50:50.

Растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в растворителе, при необходимости выдерживают на ультразвуковой бане и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью100 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*. Растворяют содержимое флакона фармакопейного стандартного образца индометацина смеси примесей, содержит примеси I и J в 1,0 мл растворителя.

Примечание

Примесь I:этил{[2-метил-5-метокси-1-(4-хлорбензоил)-1*H*-индол-3-ил]ацетат} [16401-99-3].

Примесь J: *N*′-{[2-метил-5-метокси-1-(4-хлорбензоил)-1*H*-индол-3-ил]ацетил}-*N*-(4-метоксифенил)-4-хлорбензогидразид [402849-25-6].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 2,1 мм, силикагель фенилсилильный с этиленовыми мостиками, гибридный, эндкепированный, для хроматографии, 1,7 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 0,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 1,4 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0‑5,5 | 60 | 40 |
| 5,5‑5,6 | 60 → 30 | 40 → 70 |
| 5,6‑9 | 30 | 70 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Индометацин – 1 (около 6 мин); примесь I – около 1,3; примесь J – около 1,4.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограммераствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примесей I и J должно быть не менее 3,0.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание любой другой примеси в субстанции в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

- единичная неидентифицированная примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,3 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (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.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). 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 в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* Уксусной кислоты раствор 1 %.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 10,0 г уксусной кислоты ледяной и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 50:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе, при необходимости выдерживают на ультразвуковой бане 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 растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца индометацина.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца индометацина, растворяют в растворителе, при необходимости выдерживают на ультразвуковой бане 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 растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный с твёрдой сердцевиной, эндкепированный для хроматографии, 2,6 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–5 | 50 | 50 |
| 5–5,5 | 50 → 0 | 50 → 100 |
| 5,5–8 | 0 | 100 |

Хроматографируют раствор стандартного образца индометацина и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Индометацин – 1 (около 4 мин).

Содержание индометацина C19H16ClNO4 в субстанции в процентах ($X$) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P ·1∙25·10·100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25·10·1·(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика индометацина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика индометацина на хроматограмме раствора стандартного образца индометацина; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца индометацина, мг; |
|  | *P* | – | содержание индометацина в фармакопейном стандартном образце индометацина, %; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.