**Декскетопрофена трометамол ФС**

**Декскетопрофен**

**Dexketoprofenum trometamolum Вводится впервые**

(2*S*)-2-(3-Бензоилфенил)пропаноат 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диола



|  |  |
| --- | --- |
| C16H14O3·C4H11NO3 | М.м. 375,42 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % декскетопрофена трометамола C16H14O3·C4H11NO3 в пересчете на сухое вещество.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Очень мало растворим в хлороформе, умеренно растворим в этаноле, легко растворим в метаноле и воде.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в 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 стандартного образца декскетопрофена трометамола.

*2. Качественная реакция.* В 5 мл воды растворяют 50,0 мг субстанции, прибавляют 1,0 мл раствора динитрофенилгидразина и нагревают; должен появиться оранжевый осадок.

*Раствор динитрофенилгидразина.* В холодной смеси 10 мл серной кислоты концентрированной и 10 мл воды растворяют 2,0 г динитрофенилгидразина, перемешивают и прибавляют 35 мл воды.

**Температура плавления.** Температура плавления. От 105 до 111 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1, без предварительного подсушивания).

**Удельное вращение.** От -4 до -6 в пересчете на сухое вещество (1,5 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

**Удельный показатель поглощения.** От 425 до 451 (в максимуме поглощения) при длине волны 260 нм в пересчёте на сухое вещество (0,001 % раствор субстанции в воде, ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**Прозрачность.** Раствор 0,25 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 5,5 до 7,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.**

***Энантиомерная чистота.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Растворитель.* 2-пропанол—ПФ 1:9.

*Подвижная фаза (ПФ).* Трифторуксусная кислота—2-пропанол—1,1-диметилэтилметиловый эфир—гексан 1:20:80:900.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 1,0 мл 2-пропанола и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца кетопрофена.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца кетопрофена, растворяют в 5 мл 2-пропанола и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора 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 кетопрофена и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

R-кетопрофен: (2*S*)-2-(3-Бензоилфенил)пропановая кислота, CAS 56105-81-8

*Хроматографические условия.*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель модифицированный трис(3,5-диметилфенилкарбамоил)амилозой для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 80 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца кетопрофена и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Декскетопрофен – 1 (около 50 мин); R-кетопрофен – 0,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца кетопрофена:

- *разрешение (RS)* между пиками R-кетопрофена и декскетопрофеном должно быть не менее 1,3;

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) R-кетопрофена должен быть не более 2;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика R-кетопрофена должно быть не более 5 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику R-кетопрофена, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок;

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

*Допустимое содержание примесей*:

Содержание R-кетопрофена трометамола в субстанции в процентах (*Х*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | S1 | – | площадь пика R-кетопрофена на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | S0 | – | площадь пика R-кетопрофена на хроматограмме раствора стандартного образца кетопрофена; |
|  | a0 | – | навеска стандартного образца кетопрофена, мг; |
|  | а1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | P | – | содержание кетопрофена в стандартном образце кетопрофена, %; |
|  | W | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | К | – | отношение площади пика R-кетопрофена к сумме площадей пиков R-кетопрофена и декскетопрофена на хроматограмме раствора стандартного образца кетопрофена; |
|  | 0,677 | – | коэффициент пересчета декскетопрофена трометамола на декскетопрофен. |

*Допустимое содержание примесей:*

– R-кетопрофен – не более 1,5 %.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Фосфатный буферный раствор рН 3,5—ацетонитрил—вода 2:43:55.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ 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. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2 мг 3-бензоилбензойной кислоты, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора раствором сравнения до метки.

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

*Хроматографические условия.*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 ×4,6 мм, силикагель, октадецилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 233 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-х кратное от времени удерживания декскетопрофена. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Декскетопрофен – 1  (около 6 мин), 3-бензоилбензойная кислота – 0,75.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками 3-бензоилбензойной кислоты и декскетопрофеном должно быть не менее 3;

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* пика (*AS*) декскетопрофена должен быть не более 2;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика декскетопрофена должно быть не более 5 % (6 определений);

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

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

*Допустимое содержание примесей*: На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой неидентифицированной примеси не должна превышать площадь пика декскетопрофена на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать 10 кратную площадь пика декскетопрофена на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %);

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме до постоянной массы при температуре 60 °С и остаточном давлении не более 670 Ра.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1,0 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 2 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 7 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 25 мл этанола 95 % и 25 мл воды и титруют натрия гидроксида раствором 0,1 М. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 37,54 мг дексокетопрофена трометамола C16H14O3·C4H11NO3.

**Хранение.** В защищенном от света месте.

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