МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кетопрофена** **лизинат, раствор для полоскания** |  | **ФС** |
| **Кетопрофен, раствор для полоскания** |  |  |
| **Ketoprofeni** **lisinatis** **solutio ad gargarisma** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кетопрофена лизинат, раствор для полоскания. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Растворы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества кетопрофена лизината C16H14O3·C6H14N2O2.

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

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

**Плотность.** От 1,02 до 1,06 г/см3 (ОФС «Плотность», метод 1).

**pH.** От 5,5 до 7,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Фосфатный буферный раствор рН 3,5—ацетонитрил—вода 20:430:550.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 0,1 г кетопрофена лизината, прибавляют 40 мл ПФ, перемешивают в течение 5 мин, доводят объём раствора ПФ до метки, перемешивают и фильтруют. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца кетопрофена лизината.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца кетопрофена лизината, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 3 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси C.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси C, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают по 1,0 мл раствора стандартного образца кетопрофена лизината, раствора стандартного образца примеси A и раствора стандартного образца примеси C и доводят объём раствора ПФ до метки. Срок годности раствора – 24 ч.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца кетопрофена лизината 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 используют свежеприготовленным.

Примечание

Примесь А: 1-(3-бензоилфенил)этан-1-он, CAS 66067-44-5.

Примесь С: 3-[(1*RS*)-1-карбоксиэтил]бензойная кислота, CAS 68432-95-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Температура образца | 4 °C; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 233 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 7-кратное от времени удерживания пика кетопрофена. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный и испытуемый растворы.

*Относительное время удерживания соединений.* Кетопрофен – 1 (около 10 мин); примесь C – около 0,25; примесь A – около 1,60.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме стандартного раствора:

- *разрешение (RS)* между пиками кетопрофена и примеси А должно быть не менее 5;

- *фактор асимметрии каждого из пиков (AS)* кетопрофена, примесей А и С должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади каждого из пиков кетопрофена, примесей А и С должно быть не более 5,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по каждому из пиков кетопрофена, примесей А и С, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ·P∙100·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·20·50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ·P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·10} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси A на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси A на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | − | навеска препарата, г; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца примеси A, мг; |
|  | *ρ* | − | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | − | содержание примеси A в стандартном образце примеси A, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество кетопрофена лизината в препарате, мг/мл. |

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ·P∙100·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·50·50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ·P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·25} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси C на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси C на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | − | навеска препарата, г; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца примеси C, мг; |
|  | *ρ* | − | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | − | содержание примеси C в стандартном образце примеси C, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество кетопрофена лизината в препарате, мг/мл. |

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ·P∙100·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·50·50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ·P}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·25} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика кетопрофена на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | − | навеска препарата, г; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца кетопрофена лизината, мг; |
|  | *ρ* | − | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | − | содержание кетопрофена лизината в стандартном образце кетопрофена лизината, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество кетопрофена лизината в препарате, мг/мл. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь A – не более 0,3 %;

- примесь C – не более 0,2 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 1,5 %.

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

**Объём содержимого упаковки.** В соответствии с ОФС «Масса (объём) содержимого упаковки».

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

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 мл испытуемого раствора, приготовленного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора ПФ до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца кетопрофена лизината.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца кетопрофена лизината, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 15 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика кетопрофена. |

Хроматографируют раствор стандартного образца кетопрофена лизината и испытуемый раствор.

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

- *фактор асимметрии пика (AS)* кетопрофена должен быть не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика кетопрофена должно быть не более 2,0 % (6 введений);

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

Содержание кетопрофена лизината C16H14O3**·**C6H14N2O2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ·P∙100·50·5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·10·100·2,5}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ·P·10}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика кетопрофена на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика кетопрофена на хроматограмме раствора стандартного образца кетопрофена; |
|  | *а*1 | − | навеска препарата, г; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца кетопрофена лизината, мг; |
|  | *ρ* | − | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | − | содержание кетопрофена лизината в стандартном образце кетопрофена лизината, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество кетопрофена лизината в препарате, мг/мл. |

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