**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Декскетопрофена трометамол, таблетки** |  | **ФС** |
| **Декскетопрофен, таблетки** |  |  |
| **Dexketoprofeni trometamoli tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат декскетопрофена трометамол, таблетки (таблетки, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит декскетопрофена трометамол в количестве эквивалентном не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества декскетопрофена C16H14O3.

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

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия*. Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 400 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца декскетопрофена трометамола (раздел «Растворение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество декскетопрофена, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях).

Все растворы, содержащие декскетопрофен, защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | 0,2 М фосфатный буферный раствор pH 7,5; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения корзинки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации декскетопрофена около 12 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца декскетопрофена трометамола.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 15 мг (точная навеска) стандартного образца декскетопрофена трометамола, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора 0,2 М фосфатным буферным раствором pH 7,5 до метки.

*Раствор сравнения*. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца декскетопрофена трометамола на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 260 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество декскетопрофена C16H14O3, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | – | оптическая плотность раствора стандартного образца декскетопрофена трометамола; |
|  | *a0* | – | навеска стандартного образца декскетопрофена трометамола, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество декскетопрофена в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | – | содержание декскетопрофена трометамола в стандартном образце декскетопрофена трометамола, %; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *254,28* | – | молекулярная масса декскетопрофена; |
|  | *375,42* | – | молекулярная масса декскетопрофена трометамола. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) декскетопрофена C16H14O3.

**Родственные примеси.**

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

Все растворы, содержащие декскетопрофен, защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Растворитель.* 2-пропанол—ПФ 10:90.

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 13,5 мг декскетопрофена, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 2,0 мл 2-пропанола, перемешивают в течение 30 мин, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца кетопрофена.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 13,5 мг (точная навеска) стандартного образца кетопрофена, растворяют в 10 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 40 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 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика R-кетопрофена должно быть не более 5,0 % (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.

Содержание R-кетопрофена в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | S1 | – | площадь пика R-кетопрофена на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | S0 | – | площадь пика R-кетопрофена на хроматограмме раствора стандартного образца кетопрофена; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца кетопрофена, мг; |
|  | *а*1 | – | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *P* | – | содержание кетопрофена в стандартном образце кетопрофена, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество декскетопрофена в одной таблетке, мг; |
|  | *К* | – | отношение площади пика R-кетопрофена к сумме площадей пиков R-кетопрофена и декскетопрофена на хроматограмме раствора стандартного образца кетопрофена; |
|  | *254,28* | – | молекулярная масса декскетопрофена; |
|  | *375,42* | – | молекулярная масса декскетопрофена трометамола. |

*Допустимое содержание примесей:*

– R-кетопрофен – не более 2,0 %.

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

Все растворы, содержащие декскетопрофен, защищают от света и используют свежеприготовленными.

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 68 мг декскетопрофена, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ, перемешивают в течение 10 мин, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,0 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.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 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 20 мл помещают 3,5 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 – около 0,7.

*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 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика декскетопрофена должно быть не более 5,0 % (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 примеси не должна превышать площадь пика декскетопрофена на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

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

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

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях).

Все растворы, содержащие декскетопрофен, защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Растворитель.* Вода—метанол 125:375.

*Испытуемый раствор*. Одну измельченную таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл воды, перемешивают в течение 15 мин, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят растворителем до ожидаемой концентрации декскетопрофена около 7,5 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца декскетопрофена трометамола.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 15 мг (точная навеска) стандартного образца декскетопрофена трометамола, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки*.*

*Раствор сравнения*. Растворитель.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца декскетопрофена трометамола на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 258 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание декскетопрофена C16H14O3 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца декскетопрофена трометамола; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца декскетопрофена трометамола, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание декскетопрофена трометамола в стандартном образце декскетопрофена трометамола, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество декскетопрофена в одной таблетке, мг. |
|  | *254,28* | **–** | молекулярная масса декскетопрофена; |
|  | *375,42* | **–** | молекулярная масса декскетопрофена трометамола. |

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

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

Все растворы, содержащие декскетопрофен, защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 13,5 мг декскетопрофена, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ, перемешивают в течение 10 мин, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца декскетопрофена трометамола.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца декскетопрофена трометамола, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия.*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 15 мин. |

Хроматографируют раствора стандартного образца декскетопрофена трометамола и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца декскетопрофена трометамола:

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

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

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

Содержание декскетопрофена C16H14O3 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика декскетопрофена на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика декскетопрофена на хроматограмме раствора стандартного образца декскетопрофена трометамола; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца декскетопрофена трометамола, мг; |
|  | *а*1 | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание декскетопрофена трометамола в стандартном образце декскетопрофена трометамола, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество декскетопрофена в одной таблетке, мг; |
|  | *254,28* | **–** | молекулярная масса декскетопрофена; |
|  | *375,42* | **–** | молекулярная масса декскетопрофена трометамола. |

Хранение. В защищённом от света месте.