**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Флурбипрофен** |  | **ФС** |
| **Флурбипрофен** |  |  |
| **Flurbiprofenum** |  | **Вводится впервые**  |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| (2*RS*)-2-(2-Фторбифенил-4-ил)пропановая кислота |
|  |
| C15H13FO2 | М.м. 244,26 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % флурбипрофена C15H13FO2 в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость.** Легко растворим в спирте 96 % и метиленхлориде, практически нерастворим в воде. Растворяется в водных растворах щелочей и карбонатов.

**Подлинность**

*1.**ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия 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 флурбипрофена.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 млпомещают 10 мг субстанции, растворяют в натрия гидроксида растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимум при 247 нм с удельным показателем поглощения от 780 до 820.

*3. Качественная реакция.* В тигле смешивают 5 мг субстанции и 45 мг магния оксида, сжигают до образования почти белого остатка (как правило, не более 5 мин), охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 1 мл воды, 1 каплю фенолфталеина раствора 1 %, хлористоводородную кислоту разведённую 7,3 % до обесцвечивания раствора и фильтруют. Смешивают 0,1 мл ализарина S раствора 0,1 % и 0,1 мл цирконила нитрата раствора 0,1 %, прибавляют 1,0 мл полученного фильтрата, перемешивают и оставляют на 5 мин; должно появиться жёлтое окрашивание. Параллельно проводят контрольный опыт; должно появиться оранжевое окрашивание.

**Температура плавления.**От 114 до 117 °C (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Угол вращения.** От -0,1 ° до +0,1 ° (2,5 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор субстанции в метаноле 10 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—ацетонитрил—вода 50:350:600.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 45:55.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А ((2*RS*)-2-(бифенил-4-ил)пропановая кислота, CAS 6341-72-6), растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора идоводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора идоводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора идоводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора идоводят объём раствора раствором стандартного образца примеси А до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика флурбипрофена. |

Хроматографируют раствордля проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси А, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* *(RS)* между пиками примеси А и флурбипрофена должно быть не менее 1,5.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙5}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙20},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси А на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А; |
|  | *a*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца примеси А, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %. |

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

$$X=\frac{S\_{1}∙1∙1}{S\_{0}∙50∙10}=\frac{S\_{1}}{S\_{0}∙500},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика флурбипрофена на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А − не более 0,5 %;

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

- сумма примесей, кроме примеси А, − не более 1,0 %.

Не учитывают примеси, содержание каждой из которых менее 0,02 %.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают при температуре 60 °С и остаточном давлении 0,7 КПа в течение 3 ч.

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

**Тяжелые металлы.** Не более 0,001 %.

*Растворитель*. Вода—метанол 10:90.

*Стандартный раствор 5 мкг/мл свинец-иона*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл стандартного раствора 100 мкг/мл свинец-иона (ОФС «Тяжёлые металлы») и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 г субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Эталонный раствор.* К 2,0 мл стандартного раствора 5 мкг/мл свинец-иона прибавляют 8,0 мл воды и 2,0 мл испытуемого раствора.

*Контрольный раствор.* К 10 млрастворителя прибавляют 2 мл испытуемого раствора.

К 12,0 мл каждого раствора прибавляют 2,0 мл буферного раствора рН 3,5. Перемешивают и прибавляют 1,2 мл тиоацетамидного реактива. Немедленно перемешивают. Через две минуты сравнивают окраски полученных растворов.

*Пригодность системы.* Эталонныйраствор по сравнению с контрольным раствором должен быть окрашен в светло-коричневый цвет.

*Допустимое содержание тяжёлых металлов.* Окраска испытуемого раствора не должна превышать по интенсивности окраску эталонного раствора.

При затруднении в оценке растворы фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Фильтрование проводят медленно и единообразно при умеренном и постоянном нажатии на поршень. Сравнивают пятна на фильтрах, полученные от фильтрования различных растворов. Коричневая окраска пятна на фильтре, полученного после фильтрования испытуемого раствора, не должна превосходить по интенсивности окраску пятна на фильтре, полученного после фильтрования эталонного раствора.

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

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

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

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл спирта 96 % и титруют 0,1 Мраствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1М раствора натрия гидроксида соответствует 24,43 мг флурбипрофена C15H13FO.

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