

## ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Кетопрофена лизинат

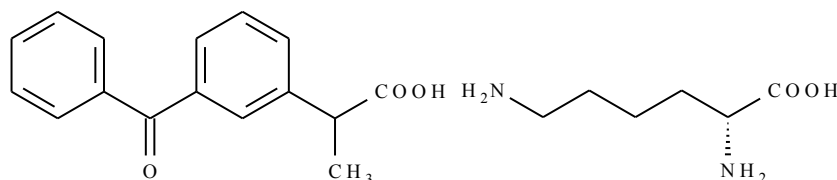
ФС.2.1.0238.22

Кетопрофен

Ketoprofeni lysinas

Вводится впервые

(2*RS*)-2-(3-Бензоилфенил)пропановая кислота—(2*S*)-2,6-диамингексановая кислота (1:1)



$C_{16}H_{14}O_3 \cdot C_6H_{14}N_2O_2$

М.м. 400,5

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % кетопрофена лизината  $C_{16}H_{14}O_3 \cdot C_6H_{14}N_2O_2$  в пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость.** Легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте 96 %.

### Подлинность

1. *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400  $cm^{-1}$  по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца кетопрофена лизината.

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

раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимум при 260 нм с удельным показателем поглощения от 395 до 425.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 250 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

3. *Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF<sub>254</sub>.

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота ледяная—этилацетат—триметилпентан 0,3:30:60.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,16 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца кетопрофена лизината.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 80 мг стандартного образца кетопрофена лизината, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца кетопрофена лизината. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру, насыщенную парами ПФ, и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат на воздухе до удаления следов растворителей и просматривают в УФ свете при длине волны 254 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и степени подавления флуоресценции должна соответствовать зоне адсорбции кетопрофена лизината на хроматограмме раствора стандартного образца кетопрофена лизината.

Пластинку опрыскивают нингидрина раствором 0,5 % в ацетоне, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100–105 °С в течение 10 мин и просматривают в видимом свете.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и окраске должна соответствовать зоне адсорбции кетопрофена лизината на хроматограмме раствора стандартного образца кетопрофена лизината.

**Температура плавления.** От 161 до 165 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Удельное вращение.** От –0,1 до +0,1 в пересчёте на сухое вещество (5 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 1 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном GY<sub>6</sub> (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 6,5 до 7,5 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

#### **Родственные примеси**

**1. Метод 1.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

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

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 50 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Срок годности раствора – 12 ч.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 50 мг (точная навеска) субстанции, прибавляют 5,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора ПФ до метки. Срок годности раствора – 12 ч.

*Раствор стандартного образца кетопрофена лизината.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 10 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 50 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. Срок годности раствора – 12 ч.

*Раствор стандартного образца примеси С.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси С, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки. Срок годности раствора – 12 ч.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают по 1,0 мл раствора стандартного образца кетопрофена лизината, раствора стандартного образца примеси А и раствора стандартного образца примеси С и доводят объём раствора ПФ до метки. Срок годности раствора – 12 ч.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл испытуемого раствора А, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А и доводят объём раствора ПФ до метки. Срок годности раствора – 12 ч.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора 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 ПФ до метки. Срок годности раствора – 12 ч.

#### Примечание

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

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

Примесь D: (2RS)-2-[3-(4-метилбензоил)фенил]пропановая кислота, CAS 107257-20-5.

Примесь F: (2RS)-2-(3-бензоилфенил)пропаннитрил, CAS 42872-30-0.

#### *Хроматографические условия*

Колонка	250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный, 5 мкм, удельная площадь поверхности 350 м <sup>2</sup> /г, размер пор 10 нм;
Температура колонки	25 °С;
Скорость потока	1,0 мл/мин;
Детектор	спектрофотометрический, 233 нм;
Объем пробы	20 мкл;
Время хроматографирования	7-кратное от времени удерживания пика кетопрофена.

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, стандартный раствор, испытуемый раствор А и испытуемый раствор Б.

*Относительное время удерживания соединений.* Кетопрофен – 1 (около 10 мин); примесь С – около 0,3; примесь D – около 1,5; примесь А – около 1,6; примесь F – около 2,3.

#### *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 раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R<sub>S</sub>)* между пиками кетопрофена и примеси А должно быть не менее 5,0.

На хроматограмме стандартного раствора:

- *фактор асимметрии каждого из пиков ( $A_s$ )* 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 7,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки ( $N$ )*, рассчитанная по каждому из пиков кетопрофена и примеси А, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

- *эффективность хроматографической колонки ( $N$ )*, рассчитанная по пику примеси С, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание примеси А в субстанции в процентах ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 25 \cdot 1}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot 50} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100},$$

где  $S_1$  – площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора А;

$S_0$  – площадь пика примеси А на хроматограмме стандартного раствора;

$a_1$  – навеска субстанции, мг;

$a_0$  – навеска стандартного образца примеси А, мг;

$P$  – содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %.

Содержание примеси С в субстанции в процентах ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 25 \cdot 1}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot 50} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100},$$

где  $S_1$  – площадь пика примеси С на хроматограмме испытуемого раствора Б;

$S_0$  – площадь пика примеси С на хроматограмме стандартного раствора;

$a_1$  – навеска субстанции, мг;

$a_0$  – навеска стандартного образца примеси С, мг;

$P$  – содержание примеси С в стандартном образце примеси С, %.

Содержание любой другой примеси в субстанции в процентах ( $X$ ) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 25 \cdot 1}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot 50} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100},$$

- где  $S_1$  – площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора А;
- $S_0$  – площадь пика кетопрофена на хроматограмме стандартного раствора;
- $a_1$  – навеска субстанции, мг;
- $a_0$  – навеска стандартного образца кетопрофена лизината, мг;
- $P$  – содержание кетопрофена лизината в стандартном образце кетопрофена лизината, %.

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,1 %;
- примесь С – не более 0,1 %;
- примесь D – не более 0,2 %;
- примесь F – не более 0,2 %;
- любая другая примесь – не более 0,10 %;
- сумма примесей, кроме А и С – не более 0,8 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика кетопрофена на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,01 %).

**2. Метод 2.** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор концентрированный 32 %— 2-пропанол 30:70.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,219 г субстанции, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора А и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл испытуемого раствора Б и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мг лизина гидрохлорида и 10 мг аргинина, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора А (50 мкг), испытуемого раствора Б (1 мкг), раствора сравнения (0,25 мкг) и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру, насыщенную парами ПФ, и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100–105 °С до полного исчезновения запаха аммиака, опрыскивают нингидрина раствором 0,5 % в ацетоне, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100–105 °С в течение 15 мин и просматривают в видимом свете.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должны обнаруживаться 2 разделённых зоны адсорбции.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора А зона адсорбции любой примеси по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции кетопрофена лизината на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 2,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 0,5 г (точная навеска) субстанции



высушивают до постоянной массы при температуре 60 °С и остаточном давлении не выше 0,67 кПа.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 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 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 1,09 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Около 0,1 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу, растворяют в 75 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 40,046 мг кетопрофена лизината  $C_{16}H_{14}O_3 \cdot C_6H_{14}N_2O_2$ .

**Хранение.** В защищённом от света месте.