**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Декскетопрофена трометамол** |  | **ФС.2.1.0406** |
| **Декскетопрофен** |  |  |
| **Dexketoprofenum trometamolum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C16H14O3·C4H11NO3 | М.м. 375,42 |
| [156604-79-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % декскетопрофенатрометамолав пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок. \*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в метаноле, растворим в воде и этаноле 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней 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 фармакопейного стандартного образца декскетопрофена трометамола.

*2. Качественная реакция.* В 5 мл воды растворяют 50 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 г динитрофенилгидразина, перемешивают и прибавляют 35 мл воды.

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От –4 до –6 в пересчёте на сухое вещество (1,47 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Оптическое вращение»).

**Удельный показатель поглощения.** От 425 до 451 (в максимуме поглощения) при длине волны 260 нм в пересчёте на сухое вещество (0,01 % раствор субстанции в воде, ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

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

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

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

**Родственные примеси**

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

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

*Растворитель.* 2-пропанол—ПФ 100:900.

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

*Раствор стандартного образца кетопрофена.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,4 мг (точная навеска) фармакопейного 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 [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 2,0;

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика R-кетопрофена на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика R-кетопрофена на хроматограмме раствора стандартного образца кетопрофена; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца кетопрофена, мг; |
|  | *P* | − | содержание кетопрофена в фармакопейном стандартном образце кетопрофена, %; |
|  | *К* | − | отношение площади пика R-кетопрофена к сумме площадей пиков R-кетопрофена и декскетопрофена на хроматограмме раствора стандартного образца кетопрофена; |
|  | 0,677 | − | коэффициент пересчёта декскетопрофена трометамола на декскетопрофен. |

*Допустимое содержание примесей:*

- R-кетопрофен – не более 2,0 %.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ 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 ПФ 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 пика декскетопрофена. |

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

*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 введений);

- *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 каждой из примесей 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). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции в вакууме до постоянной массы при температуре 60 °С и остаточном давлении не более 670 Па.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 6) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола» с использованием эталонного раствора 1.

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

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии. (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,3 г (точная навеска) субстанции в 25 мл этанола 96 % и 25 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. 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 защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

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