**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ибупрофен** |  | **ФС.2.1.0100** |
| **Ибупрофен** |  |  |
| **Ibuprofenum** |  | **Взамен ФС.2.1.0100.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C13H18O2 | М.м. 206,28 |
| [15687-27-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*RS*)-2-[4-(2-Метилпропил)фенил]пропановая кислота.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % ибупрофена C13H18O2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в ацетоне, метаноле, метиленхлориде, практически нерастворим в воде*.*

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.* *ИК-спектрометрия.* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения соответствует спектру фармакопейного стандартного образца ибупрофена.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг субстанции, растворяют в натрия гидроксида растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 240  до 300 нм должен иметь максимумы при 264 нм, 272 нм и плечо при 258 нм. Отношение оптических плотностей А264/А258 от 1,20  до 1,30  и А272/А258 от 1,00 до 1,10.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления**. От 75 до 78 ºС (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора**. Раствор 2,0 г субстанции в 20 мл метанола 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»).

**Угол вращения**. От –0,05° до +0,05° (2,5 % раствор субстанции в метаноле при длине кюветы 1 дм, ОФС «Оптическое вращение»).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 0,5 мл фосфорной кислоты концентрированной, 340 мл ацетонитрила и 600 мл воды и доводят объём раствора водой до 1000 мл.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в 2,0 мл ацетонитрила и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора, доводят объём раствора ПФА до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора ПФА до метки и перемешивают.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл 0,06 % раствора стандартного образца, содержащего примесь В (2RS)-2-(4-бутилфенил) пропановая кислота [3585-49-7] в ацетонитриле, доводят объём раствора ПФА до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки и перемешивают.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 оС; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 214 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–25 | 100 | 0 |
| 25–55 | 100 → 15 | 0 → 85 |
| 55–70 | 15 | 85 |

Уравновешивают колонку ПФА в течение не менее 45 мин. Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматорафической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Ибупрофен – 1 (около 16 мин); примесь В – около 1,1.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматорафической системы *разрешение* *(RS)* между пиками примеси В и ибупрофенадолжно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой другой примеси не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь пика ибупрофена на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь пика ибупрофена на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,3 от площади пика ибупрофена на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,03 %).

**Примесь F.** Определение проводят методом ГХ (ОФС «Газовая хроматография»).

*Раствор для метилирования.* К 1,0 мл диметилформамида диметилацеталя прибавляют 1,0 мл пиридина и разбавляют этилацетатом до объёма 10,0 мл.

*Испытуемый раствор.* В хроматографический флакон помещают 50 мг субстанции, растворяют в 1 мл этилацетата, прибавляют 1 мл раствора для метилирования, флакон герметизируют и выдерживают при температуре 100 ºС в течение 20 мин. Флакон охлаждают, продувают азотом до удаления реагентов и растворяют остаток в 5 мл этилацетата.

*Раствор сравнения*. В 10,0 мл этилацетата растворяют 0,5 мг фармакопейного стандартного образца примеси F (3-[4-(2-метилпропил)фенил]пропановая кислота [65322-85-2]. В хроматографический флакон помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 1 мл раствора для метилирования, флакон герметизируют и выдерживают при температуре 100 ºС в течение 20 мин. Флакон охлаждают, продувают азотом до удаления реагентов и растворяют остаток в 5,0 мл этилацетата.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка | кварцевая капиллярная 25 м × 0,53 мм, покрытая слоем полиэтиленгликоля 20 000, 2 мкм; | |
| Детектор | пламенно-ионизационный; | |
| Газ-носитель | гелий для хроматографии; | |
| Скорость потока | 5 мл/мин; | |
| Температура | Инжектор | 200 ºС; |
| Колонка | 150 ºС; |
| Детектор | 250 ºС; |
| Объем пробы | 1 мкл; | |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика ибупрофена. | |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения.

*Относительное время удерживания соединений.* Ибупрофен – 1 (около 17  мин); примесь F  – около 1,5 .

*Допустимое содержание примеси.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси F не должна превышать площадь пика примеси F на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %).

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 2). Сушат в вакуум-эксикаторе над фосфора(V) оксидом до постоянной массы 1 г (точная навеска) субстанции.

**Хлориды.** Не более 0,1 % (ОФС «Хлориды»). Растворяют 0,02 г субстанции в 10 мл воды.

**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 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,017 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,45 г (точная навеска) субстанции в 50 мл метанола и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания (индикатор – фенолфталеина раствор 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1  мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 20,63 мг ибупрофена C13H18O2.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

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