МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кетопрофен** |  | **ФС.2.1.0107** |
| **Кетопрофен** |  |  |
| **Ketoprofenum** |  | **Взамен ФС.2.1.0107.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C16H14O3 | М.м. 254,28  |
| [22071-15-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*RS*)-2-(3-Бензоилфенил)пропановая кислота.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % кетопрофена C16H14O3 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Легко растворим в ацетоне, спирте 96 % и 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 должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца кетопрофена.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мг субстанции, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь только один максимум при 255 нм с удельным показателем поглощения от 615 до 680.

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля GF254.

*Подвижная фаза (ПФ*). Уксусная кислота ледяная—метиленхлорид—ацетон 1:49:50.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в ацетоне и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца кетопрофена.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца кетопрофена, растворяют в ацетоне и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца индометацина, растворяют в ацетоне и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Смешивают 1,0 мл полученного раствора и 1,0 мл раствора стандартного образца кетопрофена.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (10 мкг), раствора стандартного образца кетопрофена (10 мкг) и раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм

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

*Результат.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и величине должна соответствовать зоне адсорбции кетопрофена на хроматограмме раствора стандартного образца кетопрофена.

ИСПЫТАНИЯ

Температура плавления. От 94 до 97 °C (ОФС «Температура плавления»).

Удельное вращение. От –1 до +1 в пересчёте на сухое вещество (1 % раствор субстанции в этаноле, ОФС «Оптическое вращение»).

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

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

Растворы, содержащие кетопрофен и его примеси, готовят непосредственно перед использованием и защищают от света.

*Буферный раствор.* Растворяют 68 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,50. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—ацетонитрил—вода 20:430:550.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца кетопрофена.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг фармакопейного стандартного образца кетопрофена, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси А, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси С.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси С, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 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 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. Смешивают 1,0 мл полученного раствора и 1,0 мл раствора стандартного образца примеси А.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца кетопрофена и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь А: 1-(3-бензоилфенил)этан-1-он [66067-44-5].

Примесь В: 2-(3-бензоилфенил)уксусная кислота [22071-22-3].

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

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

Примесь E: (2*RS*)-2-(3-бензоилфенил)пропанамид [59512-16-2].

Примесь F: (2*RS*)-2-(3-бензоилфенил)пропаннитрил [42872-30-0].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм, удельная площадь поверхности 350 м2/г, размер пор 10 нм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 233 нм; |
| Объём 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, раствор стандартного образца кетопрофена, раствор стандартного образца примеси А, раствор стандартного образца примеси С и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Кетопрофен – 1 (около 7 мин); примесь С – около 0,3; примесь E – около 0,69; примесь B – около 0,73; примесь D – около 1,35; примесь А – около 1,5; примесь F – около 2,0.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используют хроматограмму раствора стандартного образца примеси А. Для идентификации примеси С используют хроматограмму раствора стандартного образца примеси С.

*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 (RS)* между пиками кетопрофена и примеси А должно быть не менее 7,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца кетопрофена:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика кетопрофена должно быть не более 5,0 % (6 введений);

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать площадь пика примеси А на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А (не более 0,2 %);

- площадь пика примеси С не должна превышать площадь пика примеси С на хроматограмме раствора стандартного образца примеси С (не более 0,2 %);

- площадь пика каждой из примесей B, D, E, F не должна превышать площадь пика кетопрофена на хроматограмме раствора стандартного образца кетопрофена (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади пика кетопрофена на хроматограмме раствора стандартного образца кетопрофена (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей (кроме А и С) не должна превышать двукратную площадь пика кетопрофена на хроматограмме раствора стандартного образца кетопрофена (не более 0,4 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика 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 при температуре 60 °Си давлении не более 0,67 кПадо постоянной массы.

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 1.

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

\***Бактериальные эндотоксины**. Не более 1 ЕЭ на 1 мг кетопрофена (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Растворяют 0,2 г субстанции в диметилформамиде и доводят объём раствора диметилформамидом до 10,0 мл. При использовании ЛАЛ-реактива с чувствительностью 0,03 ЕЭ/мл испытуемый раствор готовят разведением исходного раствора водой для ЛАЛ-теста не менее чем в 200 раз. Параллельно проводят качественный анализ растворителя (диметилформамида) в разведении 1:200 на воде для ЛАЛ-теста.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,2 г (точная навеска) субстанции в 25 мл спирта 96 %, прибавляют 25 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 25,43 мг кетопрофена C16H14O3.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

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