**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Напроксен** |  | **ФС.2.1.0138** |
| **Напроксен** |  |  |
| **Naproxenum** |  | **Взамен ФС.2.1.0138.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C14H14O3 | М.м. 230,26 |
| [22204-53-1] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*S*)-2-(6-Метоксинафталин-2-ил)пропановая кислота.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % напроксена C14H14O3 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Растворим в спирте 96 % и метаноле, 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 напроксена.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 40 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимум при 262 нм с удельным показателем поглощения от 216 до 238, при 271 нм с удельным показателем поглощения от 219 до 241, при 316 нм с удельным показателем поглощения от 61 до 69, и при 331 нм с удельным показателем поглощения от 79 до 87.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления**. От 154 до 158 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Удельное вращение.** От +59 до +62 в пересчёте на сухое вещество (2 % раствор субстанции в спирте 96 %, ОФС «Оптическое вращение»).

**Родственные примеси**

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

Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Уксусная кислота ледяная—ацетонитрил—2-пропанол—гексан 5:50:100:845.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в тетрагидрофуране и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца напроксена рацемического, растворяют в 10 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь G: (2*R*)-2-(6-метоксинафталин-2-ил)пропановая кислота [23979-41-1].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель π-акцептор/π-донор для хиральной хроматографии, 5 мкм (*S, S*); |
| Температура  | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 263 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика напроксена. |

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

*Время удерживания соединений.* Напроксен – около 5 мин.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограме для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси G и напроксена должно быть не менее 3,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси G не должна превышать площадь пика напроксена на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,5 %).

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

Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

*Буферный раствор.* Растворяют 1,36 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды, доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 2,0, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—буферный раствор 420:580.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 12 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 6 мг каждого из фармакопейных стандартных образцов примесей L, O, K и N, растворяют в ацетонитриле и доводят объём раствора тем же растворителем метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь L: 1-(6-метоксинафталин-2-ил)этанон [3900-45-6].

Примесь О: 6-метоксинафталин-2-карбоновая кислота [2471-70-7].

Примесь K: (1*RS*)-1-(6-метоксинафталин-2-ил)этанол [77301-42-9].

Примесь N:2-бром-6-метоксинафталин [5111-65-9].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,0 см, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура  | 50 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания примеси N. |

Хроматографируют стандартный раствор, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания соединений*. Напроксен – 1 (около 2,5 мин); примесь O – около 0,8; примесь K – около 0,9; примесь L – около 1,4; примесь N – около 5,3.

*Идентификация примесей.* Хроматограмму стандартного раствора используют для идентификации пиков примесей K, L, N и O.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора *разрешение (RS)* между пиками примеси K и напроксена должно быть не менее 2,2.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси Оумножают на 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси O не должна превышать 1,5 площади пика напроксена на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика примеси L не должна превышать 1,5 площади пика напроксена на хроматограмме стандартного раствора (не более 0,15 %);

- площадь любой другой примеси не должна превышать площадь пика напроксена на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать трёхкратную площадь пика напроксена на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения(менее 0,05 %).

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

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,002 %. 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».

**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 смеси 25 мл воды и 75 мл метанола, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания (индикатор – 0,1 мл фенолфталеина раствор 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 23,03 мг напроксена C14H14O3.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.