МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кеторолака трометамол, таблетки, диспергируемые в полости рта** |  | **ФС** |
| **Кеторолак, таблетки, диспергируемые в полости рта** |  |  |
| **Ketorolaci trometamoli tabulettae orodispergibiles** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кеторолака трометамол, таблетки, диспергируемые в полости рта. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества кеторолака трометамола C15H13NO3∙C4H11NO3.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика кеторолака на хроматограмме раствора стандартного образца кеторолака трометамола (раздел «Количественное определение»).

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца кеторолака трометамола в области от 200 до 400 нм должны иметь максимум при одной и той же длине волны.

*Растворитель.* Вода—метанол 50:50.

*Испытуемый раствор.* К навеске порошка растёртых таблеток, соответствующей 0,1 г кеторолака трометамола, прибавляют 80 мл растворителя и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин. Охлаждают до комнатной температуры, доводят объём растворителем до 250 мл, выдерживают при комнатной температуре в течение 15 мин и фильтруют надосадочную жидкость. Доводят 3,0 мл полученного фильтрата растворителем до 50 мл. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца кеторолака трометамола.* К 12 мг стандартного образца кеторолака трометамола прибавляют 30 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до 50 мл. Доводят 5,0 мл полученного раствора растворителем до 50 мл. Раствор используют свежеприготовленным.

**Распадаемость.** Не более 3 мин (ОФС «Распадаемость таблеток и капсул»).

**Дисперсность.** В соответствии с ОФС «Таблетки».

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество кеторолака трометамола, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения | Вода; |
| Объём среды растворения: | 600 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 15 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 15 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации кеторолака трометамола около 5 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца кеторолака трометамола.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца кеторолака трометамола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца кеторолака трометамола на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 322 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество кеторолака трометамола C15H13NO3∙C4H11NO3, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙600·5·F∙P}{A\_{0}∙L∙50·200}= \frac{A\_{1}∙a\_{0}·F∙P∙0,3}{A\_{0}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | − | оптическая плотность испытуемого раствора;  |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца кеторолака трометамола; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца кеторолака трометамола, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание кеторолака трометамола в стандартном образце кеторолака трометамола, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество кеторолака трометамола в одной таблетке, мг. |

Через 15 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) от заявленного количества кеторолака трометамола C15H13NO3∙C4H11NO3.

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

*Буферный раствор.* Растворяют 5,75 г аммония дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,00±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Тетрагидрофуран—буферный раствор 300:700.

*Растворитель.* Тетрагидрофуран—вода 30:70.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 60 мг кеторолака трометамола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 70 мл растворителя и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин. Охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют. Срок годности раствора – 1 сут при хранении в защищённом от света месте.

*Раствор стандартного образца кеторолака трометамола.* Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца кеторолака трометамола помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане до растворения, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. Срок годности – 19 ч при хранении в защищённом от света месте.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 15 мг стандартного образца кеторолака трометамола и 5 мг стандартного образца «1-кетоаналога», прибавляют 15 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане до растворения навески, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца кеторолака трометамола и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

1-Гидроксианалог: [(1*RS*)-1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-ил](фенил)метанон, CAS 154476-25-2.

1-Кетоаналог: 5-бензоил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-он, CAS 113502-52-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 317 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 35 мин. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца кеторолака трометамола и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Кеторолак – 1 (около 11 мин); «1-гидроксианалог» – около 0,59; «1-кетоаналог» – около 0,92.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками «1-кетоаналога» и кеторолака должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца кеторолака трометамола:

- *фактор асимметрии пика (AS)* кеторолака должен быть не более 1,5;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N),* рассчитанная по пику кеторолака, должна составлять не менее 5500 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика кеторолака должно быть не менее 10.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: «1-гидроксианалог» – 0,73; «1-кетоаналог» – 0,56.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·100·5·5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·25·100·50}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}·L·50} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика кеторолака на хроматограмме раствора стандартного образца кеторолака трометамола; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца кеторолака трометамола, мг; |
|  | *P* | − | содержание кеторолака трометамола в стандартном образце кеторолака трометамола, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество кеторолака трометамола в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- «1-гидроксианалог» – не более 0,5 %;

- «1-кетоаналог» - не более 0,8 %;

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

**Вода.** Не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) порошка растёртых таблеток.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующим изменением.

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 5 мл воды и выдерживают на ультразвуковой бане до полного распада таблетки. Прибавляют 20 мл метанола и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин. Охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят метанолом до ожидаемой концентрации кеторолака трометамола около 0,03 мг/мл. Срок годности – 24 ч при хранении в защищённом от света месте.

Хроматографируют раствор стандартного образца кеторолака трометамола и испытуемый раствор.

Содержание кеторолака трометамола C15H13NO3∙C4H11NO3 в одной таблетке в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·F∙P·50·4}{S\_{0}∙L·20·100}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}·F∙P}{S\_{0}∙L·10} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика кеторолака на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика кеторолака на хроматограмме раствора стандартного образца кеторолака трометамола; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца кеторолака трометамола, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание кеторолака трометамола в стандартном образце кеторолака трометамола, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество кеторолака трометамола в одной таблетке, мг. |

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Уксусная кислота—вода—метанол 10:490:500.

*Растворитель.* Метанол—вода 50:50.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,15 г кеторолака трометамола, помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, прибавляют 50 мл воды, 200 мл метанола и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин. Охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора растворителем до метки и фильтруют. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор стандартного образца кеторолака трометамола.* Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца кеторолака трометамола помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 15 мл растворителя и выдерживают на ультразвуковой бане до растворения навески. Охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 4,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. Срок годности – 18 ч при хранении в защищённом от света месте.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Температура образца | 5 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 317 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 17 мин.  |

Хроматографируют раствор стандартного образца кеторолака трометамола и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца кеторолака трометамола:

- *фактор асимметрии пика (AS)* кеторолака должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика кеторолака должно быть не более 2,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику кеторолака, должна составлять не менее 4000 теоретических тарелок.

Содержание кеторолака трометамола C15H13NO3∙C4H11NO3 в препарате в процентах от заявленного количества *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·500·50·4}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·20·100·5}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·10}{S\_{0}∙a\_{1}·L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика кеторолака на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика кеторолака на хроматограмме раствора стандартного образца кеторолака трометамола; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца кеторолака трометамола, мг; |
|  | *P* | − | содержание кеторолака трометамола в стандартном образце кеторолака трометамола, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество кеторолака трометамола в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».