**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
| [ |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кетамина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0021** |
| **Кетамин** |  |  |
| **Ketamini hydrochloridum** |  | **Взамен ФС.2.1.0021.15** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| [  [Свободная строка, 1 | |
| C13H16ClNO∙HCl [1 интервал] | М.м. 274,19 |
| [1867-66-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*RS*)-2-(Метиламино)-2-(2-хлорфенил)циклогексанона гидрохлорид.

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % кетамина гидрохлорида C13H16ClNO∙HCl.

СВОЙСТВА

**Описание**. Белый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в воде и метаноле, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в хлороформе.

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 кетамина гидрохлорида.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,3 г субстанции, растворяют в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 250 до 320 нм должен иметь максимумы при 270 нм и 276 нм, минимум при 274 нм и плечо в интервале от 260 до 266 нм.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,8 г субстанции, растворяют в смеси 0,1 М раствор натрия гидроксида—вода—метанол 1:4:95 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора смесью 0,1 М раствор натрия гидроксида—вода—метанол 1:4:95 до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 250 до 350 нм должен иметь максимумы при 263 нм, 269 нм, 277 нм и 302 нм и минимум при 282 нм.

*4.* *Качественная реакция*. Субстанция должна давать характерную реакцию А на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Угол вращения**. От –0,2° до +0,2° (2 % раствор субстанции в воде, свободной от диоксида углерода, ОФС «Оптическое вращение»).

**Температура плавления**. От 258 до 262 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1, без предварительного подсушивания).

**Прозрачность раствора**. Раствор 2 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 3,5 до 4,1 (10 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза (ПФ)*. Растворяют 0,95 г натрия гексансульфоната в 1000 мл смеси ацетонитрил—вода 25:75 и прибавляют 4 мл уксусной кислоты ледяной.

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

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 5 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 100 мл помещают 0,5 мл полученного раствора, прибавляют 0,5 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Примечание

Примесь А: 1-[(метилимино)(2-хлорфенил)метил]циклопентанол [6740-87-0].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 215 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 10-кратное от времени удерживания пика кетамина. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Время удерживания* кетамина – около 3–4,5 мин.

*Порядок выхода пиков:* примесь А, кетамин.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение* (*RS*) между пиками примеси А и кетамина должно быть не менее 1,5;

- *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* кетамина должен быть не более 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,1 %).

**Сульфатная зола**. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 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**. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,4 ЕЭ на 1 мг кетамина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 50 мг/мл, а затем разводят его не менее чем в 200 раз.

**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 1 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 20 мл уксусной кислоты ледяной, 5 мл раствора ртути(II) ацетата и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления сине-зелёного окрашивания (индикатор – 2 капли кристаллического фиолетового раствора 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 27,42 мг кетамина гидрохлорида C13H16ClNO∙HCl.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке в защищённом от света месте.