**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кеторолака трометамол** |  | **ФС** |
| **Кеторолак** |  |  |
| **Ketorolacum trometamolum** |  | **Взамен ФС.2.1.0022.15** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C15H13NO3∙C4H11NO3 | М.м. 376,40 |
| [74103-07-4] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(1*RS*)-5-Бензоил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-карбоновая кислота—2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол (1:1).

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % кеторолака трометамола C15H13NO3∙C4H11NO3 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим в воде и метаноле, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в метиленхлориде.

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 кеторолака трометамола.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг субстанции, растворяют в метаноле 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 метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца кеторолака трометамола.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца кеторолака трометамола, растворяют в метаноле 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 метанолом до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 200 до 380 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца кеторолака трометамола.

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

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Уксусная кислота ледяная—ацетон—метиленхлорид 2:5:95.

*Растворитель.* Метиленхлорид—метанол 2:1.

*Испытуемый раствор*. Растворяют 10 мг субстанции в 2,0 мл растворителя.

*Раствор стандартного образца кеторолака трометамола*. Растворяют 10 мг фармакопейного стандартного образца кеторолака трометамола в 2,0 мл растворителя.

На линию старта пластинки наносят по 40 мкл (200 мкг) испытуемого раствора и раствора стандартного образца кеторолака трометамола. 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, опрыскивают нингидрина раствором 3 % в спирте, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 150 °С в течение 2–5 мин и просматривают в видимом свете.

*Результат.* Основные зоны адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и окраске должны соответствовать зонам адсорбции кеторолака трометамола на хроматограмме раствора стандартного образца кеторолака трометамола.

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора**. Раствор 0,75 г субстанции в 25 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Оптическая плотность**. Оптическая плотность раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», измеренная при длине волны 430 нм, не должна превышать 0,10 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**рН раствора**. От 5,7 до 6,7 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворы, содержащие кеторолака трометамол и его примеси, защищают от света.

*Буферный раствор*. Растворяют 5,75 г аммония фосфата в 900 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислоты концентрированной до 3,00. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Растворитель.* Тетрагидрофуран—вода 300:700.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца кеторолака трометамола.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 10 мг фармакопейного стандартного образца кеторолака трометамола, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. Растворяют 2 мг фармакопейного стандартного образца кеторолака трометамола для идентификации пиков примесей, содержащего примеси А, В, С и D, в 5,0 мл растворителя.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца кеторолака трометамола и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

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

Примесь В: 5-бензоил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-он [113502-52-6].

Примесь С: (1*RS*)-6-бензоил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-карбоновая кислота [1026936-07-1].

Примесь D: (1*RS*)-5-бензоил-1-метокси-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-карбоновая кислота [1391053-45-4].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 313 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика кеторолака. |

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 10 мин); примесь С – около 0,5; примесь А – около 0,6; примесь D – около 0,7; примесь В – около 0,9.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В, С и D используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу кеторолака трометамола для идентификации пиков примесей.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси В 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 2000 теоретических тарелок.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 0,67; примесь В – 0,52; примесь С – 2,2.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей A, B, С и D не должна превышать площадь пика кеторолака на хроматограмме раствора стандартного образца кеторолака трометамола (не более 0,1 %);

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь пика кеторолака на хроматограмме раствора стандартного образца кеторолака трометамола (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика кеторолака 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 3). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции в вакууме до постоянной массы при температуре 60 °С.

**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 после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

\***Бактериальные эндотоксины**. Не более 5,8 ЕЭ на 1 мг кеторолака трометамола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 30 мг/мл, а затем разводят его не менее чем в 500 раз.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,25 г (точная навеска) субстанции в 50 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 Мраствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 37,64 мг кеторолака трометамола C15H13NO3∙C4H11NO3.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

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