

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Кеторолака трометамол

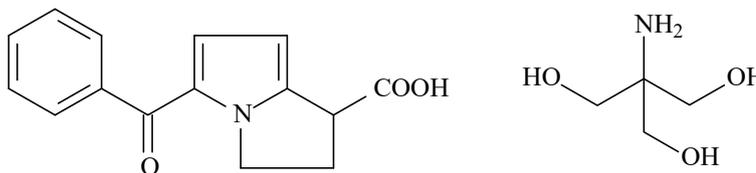
ФС.2.1.0022.15

Кеторолака трометамол

Ketorolacum trometamolum

Взамен ГФ XII, ч.1, ФС 42-0242-07

(1*RS*)-5-Бензоил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-карбоксилат 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиола



$C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$

М. м. 376,40

Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % кеторолака трометамола $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ в пересчете на сухое вещество.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

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

Подлинность. 1. *ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области частот от 4000 до 400 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца кеторолака трометамина.

2. *УФ-спектр.* Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в метаноле в области длин волн от 210 до 350 нм должен иметь максимумы поглощения при 245 нм и 312 нм.

3. Тонкослойная хроматография

Пластинка. Силикагеля GF₂₅₄.

Подвижная фаза. Метиленхлорид – ацетон – уксусная кислота ледяная 95:5:2 (о/о/о).

Испытуемый раствор. 0,01 г субстанции растворяют в 2 мл смеси метиленхлорид – метанол (2:1).

Стандартный раствор. 0,01 г стандартного образца кеторолака трометамин растворяют в 2 мл смеси метиленхлорид – метанол (2:1).

На линию старта ТСХ пластинки наносят по 40 мкл (200 мкг) испытуемого и стандартного растворов. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80 – 90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и опрыскивают 3 % раствором нингидрина в спирте 96 % и выдерживают при температуре 150 °С в течение 2 – 5 мин.

На хроматограммах в точках нанесения испытуемого и стандартного растворов должны наблюдаться розовые или фиолетовые пятна с желтой каймой (трометамин).

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

***Оптическая плотность раствора.** Оптическая плотность раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», измеренная при длине волны 430 нм, должна быть не более 0,10.

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

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ, используя хроматограмму испытуемого раствора, полученную в разделе «Количественное определение». Примеси «1-кетоаналога» (5-Бензоил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-1-он) и «1-гидроксианалога» ((1*RS*)-5-Бензоил-2,3-

дигидро-1*H*-пирролизин-1-ол) идентифицируют по хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

Содержание любой примеси в субстанции в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{k_i \cdot S_i \cdot 100}{\Sigma(k_i \cdot S_i) + S}$$

где S_i – площадь пика примеси;

k_i – поправочный коэффициент для площади пика примеси ($k_i = 0,52$ для «1-кетоаналога», $k_i = 0,67$ для «1-гидроксианалога», $k_i = 2,2$ для примеси с относительным к кеторолаку временем удерживания 0,54, $k_i = 0,91$ для примеси с относительным временем удерживания 0,66);

S – площадь пика кеторолака.

Содержание примеси «1-кетоаналога» должно быть не более 0,1 %, примеси «1-гидроксианалога» – не более 0,1 %, любой другой единичной примеси – не более 0,5 %. Суммарное содержание примесей должно быть не более 1,0 %.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 %. Около 1 г (точная навеска) субстанции сушат в вакууме при температуре 60 °С до постоянной массы.

Сульфатная зола. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

Тяжелые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

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

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

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

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

Количественное определение. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Фосфатный буферный раствор рН 3,0. 5,75 г аммония фосфата однозамещенного помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, растворяют в 900 мл воды, доводят рН полученного раствора ортофосфорной кислотой до $3,0 \pm 0,1$, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают.

Испытуемый раствор. Около 0,05 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в смеси вода – тетрагидрофуран (7:3), доводят объём раствора той же смесью до метки и перемешивают. Раствор защищают от действия света.

Стандартный раствор. Около 0,05 г (точная навеска) стандартного образца кеторолака трометамин помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, растворяют в смеси вода – тетрагидрофуран (7 : 3), доводят объём раствора той же смесью до метки и перемешивают. Раствор защищают от действия света.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. В делительную воронку вместимостью 250 мл помещают 100 мл воды, прибавляют 100 мл метиленхлорида, 30 мг стандартного образца кеторолака трометамин и 1 мл 1 М раствора хлористоводородной кислоты, встряхивают и оставляют стоять до разделения слоев. Отделяют нижний органический слой и выдерживают на прямом солнечном свете в течение 10 – 15 мин. 1 мл полученного раствора высушивают досуха в токе воздуха или азота, сухой остаток растворяют в 1 мл смеси вода – тетрагидрофуран (7: 3). Полученный раствор содержит кеторолак и продукты его разложения: «1-кетоаналог» и «1-гидроксианалог».

Хроматографические условия

Колонка	25 × 0,46 см с октилсилилсиликагелем (C ₈), 5 мкм;
Подвижная фаза	фосфатный буферный раствор с рН 3,0 – тетрагидрофуран (70:30);
Скорость потока	1,5 мл/мин;
Температура	40 °С;
Детектор	спектрофотометрический, 313 нм;
Объем пробы	10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Время удерживания пика кеторолака должно быть в пределах 8 – 12 мин. Относительные времена удерживания компонентов: «1-гидроксианалог» – около 0,63; «1-кетоаналог» – около 0,89; кеторолак – 1,00. Разрешение (*R*) между пиками «1-гидроксианалога» и «1-кетоаналога» должно быть не менее 1,5.

Хроматографируют стандартный раствор. Относительное стандартное отклонение площади пика кеторолака должно быть не более 1,5 %.

Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы. Время регистрации хроматограммы испытуемого раствора должно не менее чем в 3 раза превышать время удерживания основного пика.

Содержание кеторолака трометамола C₁₅H₁₃NO₃ · C₄H₁₁NO₃ в субстанции в процентах (*X*) в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot a_1 \cdot (100 - W)},$$

где *S*₁ – площадь пика кеторолака на хроматограмме испытуемого раствора;

*S*₀ – площадь пика кеторолака на хроматограмме стандартного раствора;

*a*₁ – навеска субстанции, г;

*a*₀ – навеска стандартного образца кеторолака трометамина, г;

W – потеря в массе при высушивании субстанции, %;

P – содержание $C_{15}H_{13}NO_3 \cdot C_4H_{11}NO_3$ в стандартном образце кеторолака трометамин, %.

Хранение. В защищенном от света месте.

*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Оптическая плотность раствора», «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанциях, предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.