**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Кетотифена фумарат ФС**

**Кетотифен**

**Ketotifeni fumaras Вводится впервые**

|  |  |
| --- | --- |
| 4-(1-Метилпиперидин-4-илиден)-4,9-дигидро-10*Н*-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]тиофен-10-он (2*E*)-бут-2-ендиоат | |
| C19H19NOS·C4H4O4 | М.м. 425,5 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % кетотифена фумарата C23H23NO5S·C4H4O4 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. От белого до коричневато-жёлтого цвета, мелкокристаллический порошок.

**Растворимость.** Умеренно растворим в воде, мало растворим в метаноле, практически нерастворим в гептане.

**Подлинность.** *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца кетотифена фумарата.

**Прозрачность раствора**. Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл метанола должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном 4 подходящего цвета ОФС «Степень окраски жидкостей»).

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

Растворы, содержащие испытуемую субстанцию или стандартные образцы, защищают от света.

*Подвижная фаза А (ПФА)*.Триэтиламин—вода 0,175:500.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Триэтиламин—метанол 0,175:500.

*Растворитель.* Метанол—вода 50:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 30, 0 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого 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.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора растворителем до метки. В 1,0 мл полученного раствора растворяют содержимое флакона стандартного образца примеси G, при необходимости обрабатывают ультразвуком до растворения и охлаждают до комнатной температуры.

*Раствор для идентификации пика примеси A.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг стандартного образца кетотифена для идентификации пика (содержит примесь А) растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: 4-(4*Н*-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]тиофен-4-илиден)-1-метилпиперидин, CAS 4673-38-5.

Примесь G: 4-(1-метилпиперидин-4-илиден)-4*Н*-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]тиофен-9,10-дион, CAS 43076-16-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 297 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-12 | 42 | 60 |
| 12-20 | 40→10 | 60→90 |
| 20-25 | 10 | 90 |

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

*Идентификация примесей*. Для идентификации пика примеси А используются хроматограмма раствора для идентификации пика примеси A и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу кетотифена для идентификации пика. Для идентификации пика примеси G используются хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу кетотифена примеси G.

*Относительное время удерживания соединений.* Кетотифен – 1 (около 11 мин); фумаровая кислота – около 0,1; примесь G – около 0,8; примесь A – около 1,9.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси G и кетотифена должно быть не менее 1,5.

*Поправочный коэффициент.* Для расчёта содержания площадь пика примеси G умножается на 1,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси A не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площадь пика примеси G не должна превышать 1,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать трехкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

Не учитывают пик фумаровой кислоты и 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 около 1 г (точная навеска) субстанции, высушивают до постоянной массы при температуре 105 °С в течении 4 ч.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 % Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

**Микробиологическая чистота**. В соответствии сОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,35 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 30 мл уксусного ангидрида и 30 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 42,55 мг кетотифена фумарата C19H19NOS·C4H4O4.

**Хранение**. В защищенном от света месте.