**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Кветиапина фумарат ФС**

**Кветиапин**

**Quetiapini fumaras Вводится впервые**

2-{2-[4-(Дибензо[*b*,*f*][1,4]тиазепин-11-ил)пиперазин-1-ил]этокси}этанола (2*E*)-бут-2-ендиоат (2:1)



|  |  |
| --- | --- |
| (C21H25N3O2S)2∙C4H4O4 | М.м. 883,1 |

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % кветиапина фумарата (C21H25N3O2S)2∙C4H4O4 в пересчёте на сухое вещество.

Cодержит не менее 12,5 % и не более 13,8 % фумаровой кислоты C4H4O4.

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок. \*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Мало растворим в спирте 96 %, метаноле и воде.

**Подлинность**

*1.* *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 кветиапина фумарата.

*2.* *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Cпектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 380 нм должен иметь максимумы при 250±3 нм, 294±2 нм и минимумы при 246±3 нм, 285±3 нм.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 80 мг субстанции, растворяют в спирте 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, 10 мл воды, 5,0 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, 30 мл спирта 96 % и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мл воды, 5,0 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, 30 мл спирта 96 % и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

*3.* *Качественная реакция.* Растворяют 0,2 г субстанции в 25 мл метанола, прибавляют 2 мл раствора меди(II) сульфата и пиридина; должно появиться синее окрашивание.

*Раствор меди(II) сульфата и пиридина*. Растворяют 2,0 г меди(II) сульфата в 10 мл воды, прибавляют 4 мл пиридина и перемешивают.

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

*Подвижная фаза (ПФ).* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 670 мл метанола и 4 мл триэтиламина, прибавляют 330 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой до 6,80±0,05.

*Раствор фумаровой кислоты.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг фумаровой кислоты, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 75 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мл испытуемого раствора, прибавляют 0,75 мл водорода пероксида и выдерживают при температуре 70 °С в течение 15 мин.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФ до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 289 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика основного вещества. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения, раствор фумаровой кислоты и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Кветиапин – 1 (около 13 мин); основной продукт разложения – около 0,6.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками основного продукта разложения и кветиапина должно быть не менее 2.

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

На хроматограмме раствора сравнения:

˗ *фактор асимметрии* пика (*AS*) кветиапина должен быть не более 1,5;

˗ относительное стандартное отклонение площади пика кветиапина должно быть не более 10,0 % (6 определений);

˗ *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику кветиапина, должна составлять не менее 4500 теоретических тарелок.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пик фумаровой кислоты и пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме до постоянной массы при температуре 105±5 °С.

***N,N*-Диметиланилин.** Не более 0,002 % (ОФС «Определение *N,N*-Диметиланилина»).

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

**Количественное определение**

***Кветиапина фумарат.*** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 20 мл уксусной кислоты ледяной и титруют 0,1 Мрастворомхлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») по второму перегибу на кривой титрования или с индикатором (1 капля кристаллического фиолетового раствора 0,1 %) до перехода фиолетовой окраски в зелёную.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 22,08 мг кветиапина фумарата (C21H25N3O2S)2∙C4H4O4.

***Фумаровая кислота.*** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 40 мл спирта 96 % и титруют натрия гидроксида раствором 0,1 М. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 5,80 мг фумаровой кислоты C4H4O4.

**Хранение**. В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.