МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Кветиапина фумарат, таблетки ФС**

**Кветиапин, таблетки**

**Quetiapini fumaratis tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кветиапина фумарат, таблетки, покрытые плёночной оболочкой. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит кветиапина фумарат в количестве эквивалентном не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества кветиапина C21H25N3O2S.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**Подлинность**

*1.* *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца кветиапина фумарата в области от 220 до 350 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»).

*2.* *Качественная реакция.* В колбу помещают навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 0,16 г кветиапина, прибавляют 10 мл воды и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин. К 3 мл полученного раствора прибавляют 5 капель пикриновой кислоты раствора 1,3 %; должен образоваться осадок жёлтого цвета.

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество кветиапина, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Все растворы используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объём среды растворения: | 1 л (для таблеток с дозировкой кветиапина 150 мг и менее – 500 мл); |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации кветиапина около 0,03 мг/мл.

*Раствор стандартного образца кветиапина фумарата.* Около 43,2 мг (точная навеска) стандартного образцакветиапина фумарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл среды растворения и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца кветиапина фумарата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 290 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют среду растворения.

Количество кветиапина, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца кветиапина фумарата; |
|  | *V* | **–** | объем среды растворения; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца кветиапина фумарата, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество кветиапина в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание кветиапина фумарата в стандартном образце кветиапина фумарата, %. |
|  | *383,51* | **–** | молекулярная массакветиапина; |
|  | *883,1* | **–** | молекулярная масса кветиапина фумарата. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) кветиапина C21H25N3O2S.

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

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 0,8 г динатрия гидрофосфата безводного и 0,6 г калия дигидрофосфата, растворяют в 600 мл воды и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В химический стакан помешают100 мл ацетонитрила, 900 мл буферного раствора и перемешивают, доводят рН раствора фосфорной кислотой разведённой 10 % до 6,70±0,05.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* ПФА—ПФБ 350:650.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 млпомещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг кветиапина, прибавляют 60 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца кветиапина фумарата.* Около 11,5 мг (точная навеска) стандартного образцакветиапина фумарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл растворителя, при необходимости обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин и охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 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 5,7 мг стандартного образца кветиапина для проверки пригодности хроматографической системы, прибавляют 6 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности* *хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца кветиапина фумарата и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь I: 2-[4-(дибензо[*b*,*f*][1,4]тиазепин-11-ил)пиперазин-1-ил]этанол, CAS 329216-67-3.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Температура колонки |  | 45 °С; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 225 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–20 | 80 → 75 | 80 → 25 |
| 20–30 | 75 → 65 | 25 → 35 |
| 30–35 | 65 → 35 | 35 → 65 |
| 35–55 | 35 → 25 | 65 → 75 |
| 55–56 | 25 → 80 | 75 → 20 |
| 56–65 | 80 | 20 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы,раствор стандартного образца кветиапина фумарата и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Кветиапин – 1 (около 21 мин); примесь I – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками кветиапина и примеси I должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца кветиапина фумарата:

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) кветиапина должен быть не более 2,0;

- относительное стандартное отклонение площади пика кветиапина должно быть не более 5,0 % (6 введений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику кветиапина, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

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

,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | **–** | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика кветиапина на хроматограмме раствора стандартного образца кветиапина фумарата; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца кветиапина фумарата, мг; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество кветиапина в одной таблетке, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание кветиапина фумарата в стандартном образце кветиапина фумарата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *383,51* | **–** | молекулярная массакветиапина; |
|  | *883,1* | **–** | молекулярная масса кветиапина фумарата. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотометрии(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют28,8 г динатрия гидрофосфата додекагидрата и 11,45 г калия дигидрофосфата в 500 мл воды и доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 0,1 М до 6,8±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг кветиапина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, обрабатывают ультразвуком в течение 30 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Раствор стандартного образца кветиапина фумарата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 29 мг (точная навеска) стандартного образца кветиапина фумарата, растворяют в 30 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора буферным раствором до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца кветиапина фумарата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 290 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание кветиапина C21H25N3O2S в препарате в процентах () вычисляют по формуле:

,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца кветиапина фумарата; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца кветиапина фумарата, мг; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество кветиапина в одной таблетке, мг; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание кветиапина фумарата в стандартном образце кветиапина фумарата, %. |
|  | *383,51* | **–** | молекулярная массакветиапина; |
|  | *883,1* | **–** | молекулярная масса кветиапина фумарата. |

**Хранение**. Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».