**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рупатадина фумарат** |  | **ФС** |
| **Рупатадин** |  |  |
| ***Rupatadini fumaras*** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 8-Хлор-11-{1-[(5-метилпиридин-3-ил)метил]пиперидин-4-илиден}-6,11-дигидро-5*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]пиридина (2*E*)-бут-2-ендиоат |
|  |
| C26H26ClN3∙C4H4O4 | М.м. 532,0  |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 100,5 % рупатадина фумарата C26H26ClN3∙C4H4O4 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый или слегка розовый порошок.

**Растворимость.** Мало растворим в этаноле, очень мало растворим в воде и 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 рупатадина фумарата.

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

Все растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 7,0 г натрия дигидрофосфата моногидрата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—ПФА 20:80.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 32,0 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 полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 3 мг стандартного образца рупатадина для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси А и В, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: 3-{[4-(8-хлор-5,6-дигидро-11*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-11-илиден)пиперидин-1-ил]метил}-1-(1,2-дикарбоксиэтил)-5-метилпиридин-1-ий, CAS 1354055-68-7.

Примесь В: 11-(пиперидин-4-илиден)-8-хлор-6,11-дигидро-5*H*-бензо[5,6]циклогепта[1,2‑*b*]пиридин, CAS 100643-71-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °C; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 2 | 80 | 20 |
| 2 – 27 | 80 → 50 | 20 → 50 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А и В используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу рупатадина для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Рупатадин – 1 (около 17 мин); фумаровая кислота – около 0,1; примесь A – около 0,6; примесь B – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примесей A и B должно быть не менее 5,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси A умножается на 1,3.

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙1∙1∙100}{S\_{0}∙100∙10}=\frac{S\_{1}}{S\_{0}∙10} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика рупатадина на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь B – не более 0,5 %;

- примесь A – не более 0,15 %;

- любая другая примесь – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 0,7 %.

Не учитывают пик фумаровой кислоты и пики, площадь которых менее 0,5 площади пика рупатадина на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме при температуре 80 °C в течение 3 ч.

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

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

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

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

Около 0,15 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 17,73 мг рупатадина фумарата C26H26ClN3∙C4H4O4.

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