**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кветиапина фумарат** |  | **ФС.2.1.0434** |
| **Кветиапин** |  |  |
| **Quetiapini fumaras** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| (C21H25N3O2S)2∙C4H4O4 | М.м. 883,09 |
| [111974-72-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

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.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Легко растворим или растворим в ледяной уксусной кислоте, умеренно или мало растворим в спирте 96 %, мало растворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см−1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца кветиапина фумарата.

*2.* *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*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.

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.

*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.

ИСПЫТАНИЯ

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ).* Триэтиламин—вода—метанол 4:330:670. Доводят рН раствора фосфорной кислотой до 6,80.

*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 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.

*Хроматографические условия*

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

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.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

*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 основного продукта разложения и кветиапина должно быть не менее 2.

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 введений);

- *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 %);

- сумма площадей 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 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном после сжигания 1 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 (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,2 г (точная навеска) субстанции в 20 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной 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 (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,3 г (точная навеска) субстанции в 40 мл спирта 96 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. 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.