**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Кетотифена фумарат** |  | **ФС.2.1.0436** |
| **Кетотифен** |  |  |
| **Ketotifeni fumaras** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C19H19NOS·C4H4O4 | М.м. 425,50 |
| [34580-14-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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.

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % кетотифена фумарата C19H19NOS·C4H4O4 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

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

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 кетотифена фумарата.

# *2.* *ТСХ* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254, 2–10 мкм, на алюминиевой подложке.

*Предварительная подготовка пластинки.* Пластинку помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт 100 % длины пластинки, её выдерживают в течение 10 мин, вынимают и сушат на воздухе в течение 15 мин. Подготовку пластинки проводят непосредственно перед использованием.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода**—**муравьиная кислота безводная**—**диизопропиловый эфир 3:7:90.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбувместимостью 10 мл помещают 40 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца фумаровой кислоты.* В мерную колбувместимостью 10 мл помещают 11 мг фармакопейного стандартного образца фумаровой кислоты, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора (20 мкг) и раствора стандартного образца фумаровой кислоты (5,5 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей в потоке тёплого воздуха и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм. Затем пластинку слегка опрыскивают калия перманганата раствором 0,5 % в серной кислоты растворе 1,4 % (о/о) и просматривают сквозь стеклянную подложку при дневном освещении.

*Результат.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и окраске должна соответствовать зоне адсорбции фумаровой кислоты на хроматограмме раствора стандартного образца фумаровой кислоты.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 190 до 196 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

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

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y4, BY4 или B4 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

*Подвижная фаза А (ПФА)*.Триэтиламин—вода 0,35:1000.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Триэтиламин—метанол 0,35:1000.

*Растворитель.* Метанол—вода 50:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 30 мгсубстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора 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 объём раствора растворителем до метки. В 1,0 мл полученного раствора растворяют содержимое флакона фармакопейного стандартного образца примеси G, при необходимости обрабатывая ультразвуком, и охлаждают до комнатной температуры.

*Раствор для идентификации пика примеси A.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца кетотифена для идентификации пика, содержащего примесь А, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

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

Примесь G: 4-(1-метилпиперидин-4-илиден)-4*Н*-бензо[4,5]циклогепта[1,2-*b*]тиофен-9,10-дион [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 °C; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 297 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

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

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

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси A используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для идентификации пика примеси A и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу кетотифена для идентификации пика. Для идентификации пика примеси G используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу примеси G.

*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 умножают на 1,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси A не должна более чем в 2 раза превышать 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 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать трёхкратную 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 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 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,35 г (точная навеска) субстанции 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 герметично укупоренной упаковке.