МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Галоперидол, ФС**

**раствор для внутривенного Взамен ВФС 42-3228-98**

**и внутримышечного введения**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат галоперидол, раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества галоперидола C21H23ClFNO2.

**Описание**. Прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или слабо окрашенная жидкость.

**Подлинность**. *1. ВЭЖХ*. Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора Б должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца галоперидола (Б) (раздел «Родственные примеси»).

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца галоперидола (раздел "Количественное определение").

**Прозрачность**. Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность**. Препарат должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH**. От 2,8 до 3,8 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**. *Видимые частицы*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые частицы*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Испытуемый раствор и растворы стандартных образцов используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* 17,0 г тетрабутиламмония гидросульфата помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, растворяют в 200 мл воды и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Вода ‒ метанол 1:3.

*Испытуемый раствор А*. Точный объем препарата, содержащий около 10 мг галоперидола, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Испытуемый раствор Б*. 1,0 мл испытуемого раствора А помещают в колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца галоперидола (А)*. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца галоперидола помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца галоперидола (Б*). 1,0 мл раствора стандартного образца галоперидола (А) помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца галоперидола (В*). 1,0 мл раствора стандартного образца галоперидола (Б) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца бромперидола.* Около 5 мг (точная навеска) стандартного образца бромперидола помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* 0,5 мл раствора стандартного образца галоперидола (А) и 0,5 мл раствора стандартного образца бромперидола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* 1,0 мл раствора стандартного образца галоперидола (В) помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 10 × 0,4 см, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объем пробы | 25 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–15 | 90→50 | 10→50 | Линейный градиент |
| 15–20 | 50 | 50 | Изократический |
| 20–22,5 | 50→90 | 50→10 | Линейный градиент |
| 22,5–30 | 90 | 10 | Изократический |

Хроматографируют испытуемые растворы А и Б, раствор стандартного образца галоперидола (В), раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение (R)* между пиками галоперидола и бромперидола должно быть не менее 2,5.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы:

– *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика галоперидола должно быть не менее 10.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси галоперидол-N-оксида используют относительное время удерживания.

*Относительные времена удерживания соединений.*Относительные времена удерживания (RRT) приведены в таблице.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Сокращённое название | Химическое название по ИЮПАК | CAS | RRT |
| Примесь А | 4-(4-Гидрокси-4-фенилпиперидин-1-ил)-1-(4-фторфенил)бутан-1-он | 3109-12-4 | Около 0,60 |
| Примесь В | 4-[4-Гидрокси-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-ил]-1-(2-фторфенил)бутан-1-он | 1391052-53-1 | Около 0,88 |
| Галоперидол |  |  | 1,00 |
| Галоперидол-N-оксид | 4-Гидрокси-1-[4-оксо-4-(4-фторфенил)бутил]-4-(4-хлорфенил)пиперидин 1-оксид | 148406-51-3 | Около 1,25 |
| Примесь С | 4-[4-Гидрокси-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-ил]-1-(4-фтор-3-этилфенил)бутан-1-он | 1391052-87-1 | Около 1,48 |
| Примесь D | 4-[4-Гидрокси-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-ил]-1-{4-[4-гидрокси-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-ил]фенил}бутан-1-он | 67987-08-0 | Около 1,7 |
| Примесь E | 4-[4-Гидрокси-4-[4-(4'-хлорхлорбифенил-4-ил)пиперидин-1-ил]-1-(4-фторфенил)бутан-1-он | 1391054-69-5 | Около 1,75 |
| Примесь F | 4-[4-Гидрокси-4-[4-(3'-хлорхлорбифенил-4-ил)пиперидин-1-ил]-1-(4-фторфенил)бутан-1-он | 1391052-67-7 | Около 1,78 |

Примеси A, B, C, D, E, F являются технологическими примесями фармацевтической субстанции галоперидола и к продуктам его деструкции не относятся. Они приводятся для информации и в расчете допустимого содержания примесей не используются.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора А:

**–** площадь пика галоперидол-N-оксид должна быть не более 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца галоперидола (В) (не более 0,25 %);

**–** площадь пика неидентифицированной примеси должна быть не более площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца галоперидола (В) (не более 0,5 %).

**–** суммарная площадь пиков всех примесей должна быть не более двукратной площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца галоперидола (В) (не более 1,0 %).

**Извлекаемый объем**. Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»).

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 17,5 ЕЭ на 1 мг галоперидола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность**. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотометрии.

*Испытуемый раствор*. Точный объем препарата, содержащий около 10 мг галоперидола, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора смесью изопропиловый спирт - 0,1 М хлористоводородная кислота (9:1) до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца галоперидола*. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца галоперидола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в смеси изопропиловый спирт - 0,1 М хлористоводородная кислота (9:1) на ультразвуковой бане и доводят объем раствора той же смесью растворителей до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора той же смесью растворителей до метки.

*Раствор сравнения*. В качестве раствора сравнения используют смесь изопропиловый спирт - хлористоводородная кислота (9 : 1).

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца галоперидола на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 245 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Содержание галоперидола C21H23ClFNO2 в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца галоперидола; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца галоперидола, мг; |
|  | *V1* | **–** | объем препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | **–** | содержание галоперидола в стандартном образце галоперидола, %. |
|  | *L* | **–** | заявленное количество галоперидола в препарате, мг/мл. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.