МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Галоперидол, таблетки ФС**

**Галоперидол, таблетки Взамен ВФС 42-3306-99**

**Haloperidoli tabulettae ВФС 42-3343-99**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат галоперидол, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

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

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

**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").

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты; |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения корзинки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку (в случае дозировок менее 5 мг используют объединённый образец из нескольких таблеток, содержащий около 5 мг галоперидола). Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор стандартного образца галоперидола*. Около 0,01 г (точная навеска) стандартного образца галоперидола помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в метаноле и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки.

*Раствор сравнения*. Среда растворения.

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.

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

**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца галоперидола; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца галоперидола, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество галоперидола в одной таблетке, мг; |
|  | *n* | **–** | количество таблеток; |
|  | *P* | **–** | содержание галоперидола в стандартном образце галоперидола, %. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 70 % (Q) галоперидола C21H23ClFNO2.

**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*. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 10 мг галоперидола, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл растворителя, закрывают пробкой, перемешивают на механическом встряхивателе при 200 об/мин в течение 30 мин и фильтруют.

*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 10,0 мг 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 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 хромато-графической 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 растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 10 × 0,4см, 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 хромато-графической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.

*Пригодность 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 хромато-графической 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 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца галоперидола (В) (не более 0,5 %);

**–** 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 четырехкратной площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца галоперидола (В) (не более 2,0 %).

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». Определение проводят методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор*. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 40 мл смеси метанол - 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (9:1), обрабатывают ультразвуком до полного диспергирования таблетки, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят тем же растворителем до концентрации галоперидола 0,015 мг/мл.

Содержание галоперидола C21H23ClFNO2в одной таблетке в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца галоперидола; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца галоперидола, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание галоперидола в стандартном образце галоперидола, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание галоперидола в одной таблетке, мг. |

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

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

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 1,5 мг галоперидола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 20 мл смеси метанол - 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (9:1) и встряхивают в течение 5 мин. Доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор стандартного образца*. Около 15 мг (точная навеска) стандартного образца галоперидола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл смеси метанол - 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (9:1) и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В качестве раствора сравнения используют смесь метанол - 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (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 C21H23ClFNO2в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца галоперидола; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца галоперидола, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание галоперидола в стандартном образце галоперидола, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество галоперидола в одной таблетке, мг. |

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