**Палиперидон ФС**

**Палиперидон**

**Paliperidone Вводится впервые**

(9*RS*)-9-Гидрокси-2-метил-3-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-6,7,8,9-тетрагидро-4*H-*пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он



|  |  |
| --- | --- |
| C23H27FN4O3 | М.м. 426,5 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % палиперидона C23H27FN4O3 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. От белого до желтого цвета порошок.

**Растворимость**. Умеренно растворим в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 M, мало растворим в диметилформамиде и тетрогидрофуране, практически нерастворим в воде, натрия гидроксида растворе 0,1 M и гексане.

**Подлинность.**

*1. 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 палиперидона.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика палиперидона на хроматограмме раствора стандартного образца палиперидона (раздел «Количественное определение»).

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

Все растворы, содержащие палиперидон, защищают от действия света.

*Подвижная фаза (ПФА).* Метанол—тетрабутиламмония гидросульфата раствор 1,0 % 10:90.

*Подвижная фаза (ПФБ).* Метанол.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 0,71 г динатрия гидрофосфата безводного и 0,62 г натрия дигидрофосфата дигидрата, растворяют в воде и доводят объем раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор*. Около 10 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в 10 мл метанола и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца палиперидона (A).* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца палиперидона помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в 10 мл метанола и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца палиперидона (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца палиперидона и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Около 10 мг стандартного образца палиперидона для проверки разделения (содержит примеси 1, 2, 3, 4) помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в 10 мл метанола и доводят объем раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь 1: (9*RS*)-9-гидрокси-2-метил-3-(2-хлорэтил)-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он, CAS 130049-82-0;

Примесь 2: 3-(пиперидин-4-ил)-6-фтор-1,2-бензоксазол, CAS 84163-77-9;

Примесь 3: (9*RS*)-9-гидрокси-3-{2-[4-(2-гидрокси-4-фторбензоил)пиперидин-1-ил]этил}-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он, CAS 152542-03-5;

Примесь 4: 2-метил-3-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-7,8-дигидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4,9(6*H*)-дион, CAS 1189516-65-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 0,9 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объем пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА,% | ПФБ,% |
| 0-5 | 100 | 0 |
| 5-35 | 100→85 | 0→15 |
| 35-37 | 85→100 | 15→0 |
| 37-45 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца палиперидона (Б) и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания соединений.* Палиперидон – 1; примесь 1 ‒ около 0,57; примесь 2 ‒ около 0,83; примесь 3 ‒ около 1,1; примесь 4 ‒ около 1,27.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца палиперидона (Б):

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

–*относительное стандартное отклонение* отношений площади пика палиперидона должно быть не более 5,0 % (6 определений).

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

–*разрешение* (*RS*) между пиками примеси 2 и палиперидона должно быть не менее 2,0;

–*разрешение* (*RS*) между пиками палиперидона и примеси 3 должно быть не менее 2,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчета содержания площадь пика примеси 4 умножается на 1,72.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика палиперидона на хроматограмме раствора стандартного образца палиперидона (Б); |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца палиперидона, мг; |
|  | Р | – | содержание палиперидона в стандартном образце палиперидона, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь 1 – не более 0,10 %;

– примесь 2 – не более 0,10 %;

– примесь 3 – не более 0,10 %;

– примесь 4 – не более 0,50 %;

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

– сумма примесей – не более 0,70 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее половины площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца палиперидона (Б) (менее 0,05 %).

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

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

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

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

Хроматографируют раствор стандартного образца палиперидона (А) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца палиперидона (A):

–*фактор асимметрии пика* *(AS)* палиперидона должен быть не более 2,0;

–*относительное стандартное отклонение* отношений площади пика палиперидона должно быть не более 0,73 % (6 определений).

Содержание палиперидона C23H27FN4O3 в процентах (*Х*) в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика палиперидона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика палиперидона на хроматограмме раствора стандартного образца палиперидона (A); |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца палиперидона, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | Р | – | содержание палиперидона в стандартном образце палиперидона, %. |

**Хранение**. В герметично укупоренной упаковке.