|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Арипипразол** |  | **ФС** |
| **Арипипразол** |  |  |
| **Aripiprazolum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

7-{4-[4-(2,3-Дихлорфенил)пиперазин-1-ил]бутокси}-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он



|  |  |
| --- | --- |
| C23H27Cl2N3O2 | М. м. 448,4 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % арипипразола C23H27Cl2N3O2 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Растворим в метиленхлориде и хлороформе, практически нерастворим в воде.

**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 арипипразола.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метиленхлорида, выпаривают досуха и незамедлительно записывают спектры сухих остатков.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика арипипразола на хроматограмме раствора стандартного образца арипипразола (раздел «Родственные примеси»).

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

Растворы, содержащие арипипразол и его примеси, защищают от света.

*Растворитель.* Уксусная кислота разведенная 30 %—метанол—ацетонитрил—вода 1:10:30:60.

*Раствор трифторуксусной кислоты.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 500,0 мл трифторуксусной кислоты раствор 0,1 % и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—раствор трифторуксусной кислоты 100:900.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Раствор трифторуксусной кислоты—ацетонитрил 900:100.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50,0 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца арипипразола.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50,0 мг (точная навеска) стандартного образца арипипразола, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора 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 100 мл помещают 5 мг стандартного образца примеси F арипипразола (4-(2,3-дихлорфенил)-1-{[4-(2-оксо-3,4-дигидрохинолин-6-ил)окси]бутил}пиперазин-1-ий-1-олат, CAS 573691-09-5), 5 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, **силикагель эндкепированный октадецилсилильный для хроматографии** (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2 | 80 | 20 |
| 2–10 | 80→65 | 20→35 |
| 10–20 | 65→10 | 35→90 |
| 20–25 | 10 | 90 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца арипипразола, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания соединений.* Арипипразол– 1 (около 11 мин); примесь F – около 1,1.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками арипипразола и примеси F должно быть не менее 2,0.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика арипипразола на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей.*

– любая единичная примесь не более 0,10 %;

– суммарное содержание примесей не более 0,2 %.

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

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

**Тяжелые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

**\*\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,875 ЕЭ на 1 мг арипипразола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца арипипразола.

Пригодность хроматографической системы. На хроматограмме раствора стандартного образца арипипразола *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) арипипразола должен быть не более 2,0.

Содержание арипипразола C23H27Cl2N3O2 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика арипипразола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика арипипразола на хроматограмме раствора стандартного образца арипипразола; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца арипипразола, мг; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | – | содержание арипипразола в стандартном образце арипипразола, %. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

\*\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.