**Зуклопентиксола ацетат ФС**

**Зуклопентиксол**

**Zuclopenthixoli acetas Вводится впервые**

[2-(4-{3-[(9*Z*)-2-Хлор-9*H*-тиоксантен-9-илиден]пропил}пиперазин-1-ил)этил]ацетат



|  |  |
| --- | --- |
| C24H27ClN2O2S | М.м. 443,0 |

Cодержит не менее 98 % и не более 102 % зуклопентиксола ацетата C24H27ClN2O2Sв пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. Желтоватое вязкое масло.

**Растворимость**. Очень легко растворим в метиленхлориде, спирте 96 % и эфире, очень мало растворим в воде.

**Подлинность**

*1.* *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в виде жидкой плёнки, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца зуклопентиксола ацетата.

 *2.* *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,0015 % раствора субстанции в спирте 96 % в области длин волн от 210 до 350 нм должен иметь максимумы при 230 нм и 268 нм с удельным показателем поглощения от 1,18 до 0,51. В качестве раствора сравнения используют спирт 96 %.

**Родственные примеси**

***Транс-изомер.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы защищают от действия света.

*Подвижная фаза (ПФ).* Аммиака раствор 13,5 М—метиленхлорид—гептан—ацетонитрил 0,03:45:45:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки.

*Раствор стандартного образца транс-клопентиксола ацетата дигидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 23,0 мг стандартного образца *транс*-клопентиксола ацетата дигидрохлорида (зуклопентиксола *транс*-изомер), растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мг субстанции, 2,3 мг стандартного образца *транс*-клопентиксола ацетата дигидрохлорида (зуклопентиксола *транс*-изомер), растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание.

*Транс*-изомер: [2-(4-{3-[(9*E*)-2-Хлор-9*H*-тиоксантен-9-илиден]пропил} пиперазин-1-ил)этил]ацетат, CAS 88658-02-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250×4,6 мм, силикагель для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 15 мкл. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца *транс*-клопентиксола ацетата дигидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками зуклопентиксола и зуклопентиксола *транс*-изомера должно быть не менее 2,6.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика зуклопентиксола *транс*-изомера не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца *транс*-клопентиксола ацетата дигидрохлорида (не более 1,0 %).

***\*Другие примеси.*** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»). Все растворы защищают от действия света.

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ*). Диэтиламин—метиленхлорид—циклогексан 10:40:50.

*Раствор для детектирования.* Этанол—серная кислота концентрированная 50:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,25 г субстанции, растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки.

*Раствор стандартного образца 2-хлортиоксантона.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 10 мг стандартного образца 2-хлортиоксантона (примесь 1), растворяют в метиленхлориде с добавлением нескольких капель диэтиламина и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки.

*Раствор стандартного образца зуклопентиксола гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 62,5 мг стандартного образца зуклопентиксола гидрохлорида (примесь 2)*,* растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки.

Примечание.

Примесь 1: 2-хлор-9*H*-тиоксантен-9-он, CAS 86-39-5;

примесь 2: 2-(4-{3-[(9*Z*)-2-Хлор-9*H*-тиоксантен-9-илиден]пропил}пиперазин-1-ил)этанол, CAS 53772-83-1.

На линию старта пластинки наносят по 4 мкл испытуемого раствора, раствора сравнения А, раствора сравнения Б, раствора стандартного образца 2-хлортиоксантена, раствора стандартного образца зуклопентиксола гидрохлорида. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают раствором для детектирования, выдерживают в сушильном шкафу при температуре 110 °С в течение 5 мин и сразу просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм.

Зона адсорбции примеси 1 на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца 2-хлортиоксантона (не более 0,2 %).

Зона адсорбции примеси 2 на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца зуклопентиксола гидрохлорида (не более 0,25 %).

Зона адсорбции любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать основную зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,1 %), при этом не более трёх таких зон могут превышать основную зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (более 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,4 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1,0 г (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме до постоянной массы при температуре 60 °С в течение 3 ч и остаточном давлении 0,7 кПа.

**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 1, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**\*\*Бактериальные эндотоксины**. Не более 0,46 ЕЭ на 1 мг зуклопентиксола ацетата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор 50 мг зуклопентиксола ацетата в 1 мл этилового спирта 96%.

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г субстанции (точная навеска) растворяют в 50 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 22,15 мг зуклопентиксола ацетата C24H27ClN2O2S.

**Хранение**. В защищённом от света месте и температуре на выше –20 оС.

\*Проверка разделительной способности хроматографической системы должна быть приведена в нормативной документации.

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