**Флуфеназина деканоат, ФС**

**раствор для внутримышечного**

**введения масляный**

**Флуфеназин,**

**раствор для внутримышечного**

**введения масляный**

**Fluphenazini decanoatis solutio oleosa**

**pro injectione intramusculari Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат флуфеназина деканоат, раствор для внутримышечного введения масляный. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные средства для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 115,0 % от заявленного количества флуфеназина деканоата C32H44F3N3O2S.

**Описание.** Прозрачный маслянистый раствор желтоватого цвета.

**Подлинность**

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

*2. Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Диэтиламин—циклогексан—ацетон 2:30:80.

*Раствор натрия карбоната.* Натрия карбоната раствор 10,6 %—хлороформ 1:9.

*Растворитель.* Вода—метанол 1:4.

*Реактив для детектирования.* Серная кислота концентрированная—метанол 2:5.

*Испытуемый раствор.* К объему препарата, соответствующему 5 мг флуфеназина деканоата, прибавляют 8,5 мл воды и 4 мл хлористоводородной кислоты разведенной 1 %, экстрагируют тремя порциями раствора натрия карбоната по 10 мл, объединяют извлечения, фильтруют через натрия сульфат безводный и выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 2,0 мл растворителя.

*Раствор стандартного образца флуфеназина деканоата дигидрохлорида.* К 5,7 мг стандартного образца флуфеназина деканоата дигидрохлорида прибавляют 8,5 мл воды и 4 мл хлористоводородной кислоты разведенной 1 %, экстрагируют тремя порциями раствора натрия карбоната по 10 мл, объединяют извлечения, фильтруют через натрия сульфат безводный и выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 2,0 мл растворителя.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (25 мкг) и раствора стандартного образца флуфеназина деканоата дигидрохлорида (25 мкг). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе, помещают в предварительно насыщенную камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине воллны 254 нм. Пластинку обрабатывают реактивом для детектирования, нагревают при температуре 110 °С в течение 10 мин и просматривают при дневном свете.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и окраски и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца флуфеназина деканоата дигидрохлорида.

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

Цветность. Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y3 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

Плотность. От 0,909 до 0,927 г/см3 (ОФС «Плотность», метод 1).

**Кислотное число.** В соответствии с ОФС «Кислотное число».

**Механические включения**

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

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

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

Все растворы используют сразу после приготовления и защищают от света.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1,0 г аммония карбоната в воде, доводят значение рН до 7,50±0,05 хлористоводородной кислотой разведенной 10 %, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* ПФА—ацетонитрил—метанол 100:450:450.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску препарата, соответствующую около 12,5 мг флуфеназина деканоата, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора 2-пропанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, прибавляют 15 мл ацетонитрила, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В.* Около 12 мг (точная навеска) стандартного образца флуфеназина дигидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 2-пропаноле и доводят объем полученного раствора 2-пропанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 4,0 мл 2-пропанола и доводят объем раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,5 мг стандартного образца примеси С и 2,5 мг стандартного образца примеси D, растворяют в смеси 2-пропанол—ацетонитрил 1:4 и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,5 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора смесью 2-пропанол—ацетонитрил 1:4 до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь B (флуфеназин): 2-(4-{3-[2-(трифторметил)-10*H*-фенотиазин-10-ил]пропил}пиперазин-1-ил)этанол, CAS 69-23-8.

Примесь C: [2-(4-{3-[2-(трифторметил)-10*H*-фенотиазин-10-ил]пропил}пиперазин-1-ил)этил]гептаноат, CAS 2746-81-8.

Примесь D:[2-(4-{3-[2-(трифторметил)-10*H*-фенотиазин-10-ил]пропил}пиперазин-1-ил)этил]октаноат, CAS 97671-70-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4 мм, силикагель октилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 0,5 | 30 | 70 |
| 0,5 – 2 | 30 → 0 | 70 → 100 |
| 35 – 37 | 0 → 30 | 100 → 70 |
| 37 – 45 | 30 | 70 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси В и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Флуфеназина деканоат – 1 (около 11 мин); примесь В – около 0,52; примесь С – около 0,77; примесь D – около 0,83.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика флуфеназина деканоата должно быть не менее 10.

Содержание примеси В в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ∙25∙25∙1∙P∙0,857}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙5∙100∙25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ∙P∙0,857}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙20}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси В на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика примеси В на хроматограмме раствора стандартного образца примеси В; |
|  | *а*1 | – | навеска препарата, г; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца флуфеназина дигидрохлорида, мг; |
|  | *ρ* | – | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | – | содержание флуфеназина дигидрохлорида в стандартном образце флуфеназина дигидрохлорида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество флуфеназина деканоата в препарате, мг/мл; |
|  | *0,857* | – | коэффициент пересчета флуфеназина дигидрохлорида на флуфеназин. |

Содержание любой другой примеси в препарате в процентах (*Хi*) вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь В – не более 4,0 %;

- любая другая примесь – не более 1,0 %;

- сумма примесей (кроме примеси B) – не более 2,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,0625 %).

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 3,5 ЕЭ на 1 мг флуфеназина деканоата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания 1,0 мл препарата нагревают до температуры 50 °С, смешивают с 1,0 мл воды для БЭТ и перемешивают при 1000-1500 об/мин в течение 30 с. Для анализа используют водный слой.

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

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

*Раствор* *стандартного образца флуфеназина деканоата дигидрохлорида.* Около 14 мг (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 2-пропаноле и доводят объем раствора 2-пропанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора ацетонитрилом до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца флуфеназина деканоата дигидрохлорида и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца флуфеназина деканоата дигидрохлорида:

− *фактор асимметрии* *пика* *(AS)* флуфеназина деканоата должен быть не более 1,5;

− *относительное стандартное отклонение* площади пика флуфеназина деканоата должно быть не более 2,0 % (6 определений);

− *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику флуфеназина деканоата, должна составлять не менее 10000 теоретических тарелок.

Содержание флуфеназина деканоата C32H44F3N3O2S в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ∙25∙25∙5∙P∙518,9}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙5∙25∙25∙591,8}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ∙P∙518,9}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙591,8}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика флуфеназина деканоата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика флуфеназина деканоата на хроматограмме раствора стандартного образца флуфеназина деканоата дигидрохлорида; |
|  | *а*1 | – | навеска препарата, г; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца флуфеназина деканоата дигидрохлорида, мг; |
|  | *ρ* | – | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | – | содержание флуфеназина деканоата дигидрохлорида в стандартном образце флуфеназина деканоата дигидрохлорида, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество флуфеназина деканоата в препарате, мг/мл; |
|  | *518,9* | – | молекулярная масса флуфеназина деканоата; |
|  | *591,8* | – | молекулярная масса флуфеназина деканоата дигидрохлорида. |

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