**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Хлорпротиксена гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Хлорпротиксен** |  |  |
| **Chlorprothixeni hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| (*Z*)-3-(2-Хлор-9*H*-тиоксантен-9-илиден)-*N*,*N*-диметилпропан-1-амина гидрохлорид | | | |
|  | | | |
| C18H18ClNS⋅HCl | | М.м. 352,3 | |
|  | |  | |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % хлорпротиксена гидрохлорида C18H18ClNS⋅HClв пересчёте на сухое вещество.

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

**Растворимость.** Растворим в воде и спирте 96 %, мало растворим в метиленхлориде.

**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 хлорпротиксена гидрохлорида.

*Подготовка образцов.* Отдельно растворяют 25 мг субстанции и 25 мг стандартного образца хлорпротиксена гидрохлорида в 1 мл воды, прибавляют 0,1 мл натрия гидроксида раствора 8,5 %, встряхивают с 2 мл метиленхлорида, отделяют органический слой, промывают его 0,5 мл воды, выпаривают досуха и высушивают остаток при температуре 45±5 °С.

*2. Качественная реакция.* Растворяют 20 мг субстанции в 2 мл воды, подкисляют азотной кислотой разведённой 12,5 %, оставляют на 5 мин и центрифугируют. Супернатант должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Температура плавления.** От 219 до 221 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор субстанции 1 % в воде, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным(ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 4,4 до 5,2 (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы защищают от света.

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 6,0 г калия дигидрофосфата, 2,9 г натрия лаурилсульфата и 9,0 г тетрабутиламмония бромида, растворяют в смеси метанол—ацетонитрил—вода 50:400:550 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое виалы стандартного образца хлорпротиксена для пригодности системы (содержит примеси C и F) растворяют в 1 мл ПФ.

Примечание

Примесь С: (*Z*)-3-(2-хлор-9*H*-тиоксантен-9-илиден)-*N*-метилпропан-1-амин, CAS 51382-91-3.

Примесь F: (*E*)-3-(2-Хлор-9*H*-тиоксантен-9-илиден)-*N*,*N*-диметилпропан-1-амин, CAS 4546-35-4.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 10 × 4 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика хлорпротиксена. |

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Хлорпротиксен – 1 (около 10 мин); примесь С – около 1,25; примесь F – около 1,33 .

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками хлорпротиксена и примеси С должно быть не менее 3,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

− площадь пика примеси F не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

− площадь любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

− суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать восьмикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,8 % ).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5-кратной площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают в вакууме до постоянной массы при температуре 60 °С.

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

**Тяжелые металлы.** Не более 0,002 %.

*Испытуемый раствор.* Около 1 г (точная навеска) субстанции помещают в колбу для сжигания с длинным горлышком вместимостью 100 мл, закрепляют ее под углом 45 °, тщательно смачивают субстанцию достаточным количеством смеси серная кислота концентрированная—азотная кислота концентрированная 8:10, осторожно нагревают до начала реакции, позволяют реакции угаснуть, порциями добавляют смесь кислот, нагревая после каждого раза, пока объем добавленной смеси кислот не достигнет 18 мл. Увеличивают нагрев и осторожно кипятят до того, как раствор потемнеет. Охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 2 мл азотной кислоты концентрированной и снова нагревают до того, как раствор потемнеет. Продолжают нагревать, прибавляя азотную кислоту концентрированную, до того, как раствор перестанет темнеть, затем сильно нагревают, пока раствор не загустеет, образуются белые пары. Охлаждают до комнатной температуры, осторожно прибавляют 5 мл воды, осторожно нагревают, пока раствор не загустеет и объем не уменьшится до 2-3 мл, образуются белые пары. Охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 5 мл воды и определяют цвет раствора. Если цвет желтый, то осторожно прибавляют 1 мл водорода пероксида, нагревают, пока раствор не загустеет и объем не уменьшится до 2-3 мл, образуются белые пары. Если раствор до сих пор желтый, то действие повторяют до обесцвечивания раствора. Охлаждают до комнатной температуры, осторожно разбавляют водой и смывают в цилиндр Несслера вместимостью 50 мл, объем раствора не должен превышать 25 мл. Доводят значение рН до 3,5±0,5 аммиаком водным, используя индикаторную бумагу с узким диапазоном рН, доводят объем раствора водой до 40 мл и перемешивают. Прибавляют 2,0 мл буферного раствора рН 3,5, перемешивают и прибавляют 1,2 мл тиоацетамидного реактива, сразу перемешивают, доводят объём раствора водой до 50 мл и перемешивают.

*Стандартный раствор.* Готовят, как описано для испытуемого раствора, используя вместо субстанции 2,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона (ОФС «Тяжёлые металлы»). Вместо смачивания просто прибавляют несколько миллилитров смеси кислот.

*Раствор сравнения*. Готовят, как описано для испытуемого раствора, без субстанции.

*Контрольный раствор.* Готовят, как описано для испытуемого раствора, прибавляя к субстанции 2,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона.

Через две минуты сравнивают окраски полученных растворов вертикально на белом фоне.

*Пригодность системы:*

- стандартный раствор по сравнению с раствором сравнения должен быть окрашен в коричневый цвет;

- окраска контрольного раствора должна быть не менее интенсивна, чем окраска стандартного раствора.

*Допустимое содержание тяжёлых металлов.* Окраска испытуемого раствора не должна превышать по интенсивности окраску стандартного раствора.

При затруднении в оценке растворы фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Фильтрование проводят медленно и единообразно при умеренном и постоянном нажатии на поршень. Сравнивают пятна на фильтрах, полученные от фильтрования различных растворов. Коричневая окраска пятна на фильтре, полученного после фильтрования испытуемого раствора, не должна превосходить по интенсивности окраску пятна на фильтре, полученного после фильтрования стандартного раствора.

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

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

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

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М и 50 мл спирта 96 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Учитывают объём титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1М раствора натрия гидроксида соответствует 35,23 мг хлорпротиксена гидрохлорида C18H18ClNS⋅HCl.

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