**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Галоперидола деканоат, раствор для внутримышечного введения масляный** |  | **ФС** |
| **Галоперидол, раствор для внутримышечного введения масляный** |  |  |
| **Haloperidoli decanoatis solutio oleosa pro injectione intramusculari** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

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

Cодержит галоперидола деканоат в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества галоперидола C21H23ClFNO2.

**Описание.** Прозрачная маслянистая жидкость желтого или зеленовато-жёлтого цвета.

**Подлинность**

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

*2. Тонкослойная хроматография.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца галоперидола деканоата (раздел «Родственные примеси»).

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

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y1 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 1).

**Плотность.** От 0,920 до 0,940 г/см3 (ОФС «Плотность», метод 1).

**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 ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Буферный раствор.* Растворяют 18 г натрия ацетата тригидрата в воде, доводят значение рН до 4,70±0,05 уксусной кислотой ледяной, переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метиленхлорид.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—метанол—метиленхлорид—этилацетат 5:18:23:54.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают объём препарата, соответствующий 50 мг галоперидола, и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки.

*Раствор стандартного образца галоперидола деканоата.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 70 мг стандартного образца галоперидола деканоата, растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси G (А).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 10 мг стандартного образца галоперидола, растворяют в метиленхлориде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси G (Б).* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца примеси G (А) и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки.

*Раствор стандартного образца примеси G (В).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца примеси G (А) и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки.

*Раствор стандартного образца примеси G (Г).* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси G (А) и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки.

*Раствор стандартного образца примеси G (Д).* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси G (А) и доводят объём раствора метиленхлоридом до метки.

Примечание

Примесь G (галоперидол): 4-[4-гидрокси-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-ил]-1-(4-фторфенил)бутан-1-он, CAS 52-86-8.

Галоперидола деканоат *N*-оксид: [транс-4-(4-хлорфенил)-1-[4-(4-фторфенил)-4-оксобутил]пиперидин-4-ил]деканоат 1-оксид.

Примесь 1: 4-[4-(4-хлорфенил)-3,6-дигидро-1(2Н)-пиридинил]-1-(4-фторфенил)-1-бутанон.

На линию старта пластинки наносят по 20 мкл испытуемого раствора (100 мкг) и раствора стандартного образца галоперидола деканоата (100 мкг). Рядом наносят по 5 мкл раствора стандартного образца примеси G (Б) (2 мкг), раствора стандартного образца примеси G (В) (1 мкг), раствора стандартного образца примеси G (Г) (0,5 мкг) и раствора стандартного образца примеси G (Д) (0,2 мкг).

Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФА и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФА пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры и сушат до удаления следов растворителей. Пластинку помещают в предварительно насыщенную в течение 30 мин камеру с ПФБ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФБ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

*Фактор удерживания (Rf).* Примесь G – 0,29; галоперидола деканоат N-оксид – 0,33; примесь 1 – 0,48; галоперидола деканоат – 0,68.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограммах раствора стандартного образца галоперидола деканоата и раствора стандартного образца примеси G (Б) разница значений *Rf* должна быть не менее 0,35 и не более 0,45.

На хроматограмме раствора стандартного образца примеси G (Д) должна обнаруживаться чёткая зона адсорбции.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- зона адсорбции галоперидола деканоата *N*-оксида по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции примеси G на хроматограмме раствора стандартного образца примеси G (Б) (не более 2,0 %);

- зона адсорбции каждой из примесей G и 1 по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции примеси G на хроматограмме раствора стандартного образца примеси G (В) (не более 1,0 %);

- зона адсорбции любой другой примеси по совокупности величины и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции примеси G на хроматограмме раствора стандартного образца примеси G (Г) (не более 0,5 %).

Сумма примесей – не более 3,0 %.

Зоны адсорбции выше зоны адсорбции галоперидола деканоата при оценке не учитывают.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 2,3 ЕЭ на 1 мг галоперидола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания 1,0 мл препарата нагревают до температуры 50 °C, смешивают с 1,0 мл воды для БЭТ и перемешивают при 1000-2000 об/мин в течение 30 мин. Для анализа используют водный слой.

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 10 г аммония ацетата, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Подвижная фаза В (ПФБ).* Тетрагидрофуран.

*Растворитель.* Метанол—тетрагидрофуран 50:50.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 50 мг галоперидола, и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца галоперидола деканоата.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 35 мг (точная навеска) стандартного образца галоперидола деканоата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °C; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | ПФВ, % |
| 0–7 | 70 → 45 | 15 → 35 | 15 → 20 |
| 7–12 | 45 → 40 | 35 → 40 | 20 |
| 12–18 | 40 → 20 | 40 → 55 | 20 → 25 |
| 18–20 | 20 → 0 | 55 → 70 | 25 → 30 |
| 20–22,5 | 0 | 70 | 30 |
| 22,5–23 | 0 → 70 | 70 → 15 | 30 → 15 |
| 23–30 | 70 | 15 | 15 |

Хроматографируют раствор стандартного образца галоперидола деканоата и испытуемый раствор.

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

*- фактор асимметрии пика (AS)* галоперидола деканоата должен быть не менее 0,8 и не более 2,0;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика галоперидола деканоата должно быть не более 2,0 % (6 введений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику галоперидола деканоата, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание галоперидола C21H23ClFNO2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ∙P∙100∙375,86}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙530,1}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙ρ∙P∙2∙375,86}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙530,1},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика галоперидола деканоата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика галоперидола деканоата на хроматограмме раствора стандартного образца галоперидола деканоата; |
|  | *a*1 | **–** | навеска препарата, г; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца галоперидола деканоата, мг; |
|  | *ρ* | – | плотность препарата, г/см3; |
|  | *P* | **–** | содержание галоперидола деканоата в стандартном образце галоперидола деканоата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество галоперидола в препарате, мг/мл; |
|  | *375,86* | **–** | молекулярная масса галоперидола; |
|  | *530,1* | **–** | молекулярная масса галоперидола деканоата. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».