МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Палиперидона пальмитат** |  | **ФС** |
| **Палиперидон** |  |  |
| **Paliperidoni palmitas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| [(9*RS*)-2-Метил-4-оксо-3-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-9-ил]гексадеканоат |
|  |
| C39H57FN4O4 | М.м. 664,9 |

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % палиперидона пальмитата C39H57FN4O4 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Порошок от белого до почти белого цвета.

**Растворимость.** Мало растворим в этилацетате, очень мало растворим в этаноле, 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 3800 до 650 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца палиперидона пальмитата.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика палиперидона пальмитата на хроматограмме раствора стандартного образца палиперидона пальмитата (А) (раздел «Количественное определение»).

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

Все растворы, содержащие палиперидона пальмитат, защищают от действия света.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Растворяют 0,771 г аммония ацетата в воде и доводят объём раствора водой до 1000,0 мл.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол—ацетонитрил 200:800.

*Растворитель.* Тетрагидрофуран—диметилформамид 5:95.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помешают около 80 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в 5 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора диметилформамидом до метки.

*Раствор стандартного образца палиперидона пальмитата (А).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 80 мг (точная навеска) стандартного образца палиперидона пальмитата, растворяют в 5 мл тетрагидрофурана и доводят объём раствора диметилформамидом до метки.

*Раствор стандартного образца палиперидона пальмитата (Б).* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца палиперидона пальмитата (А) 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 чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца палиперидона пальмитата (Б) и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °C; |
| Температура образца | 10 °C; |
| Скорость потока | 0,6 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 40 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 70 → 10 | 30 → 90 |
| 10–40 | 10 → 0 | 90 → 100 |
| 40–42 | 0 → 70 | 100 → 30 |
| 42–50 | 70 | 30 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца палиперидона пальмитата (Б) и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Палиперидона пальмитат – около 29 мин.

*\*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика палиперидона пальмитата должно быть не менее 5.

На хроматограмме раствора стандартного образца палиперидона пальмитата (Б):

*- фактор асимметрии пика (AS)* палиперидона пальмитата должен быть не более 2,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика палиперидона пальмитата должно быть не более 5,0 % (6 введений).

Содержание любой примеси в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100·2∙1}{S\_{0} ·a\_{1}∙100∙100∙10}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙0,002}{S\_{0}∙a\_{1}} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика палиперидона пальмитата на хроматограмме раствора стандартного образца палиперидона пальмитата (Б); |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца палиперидона пальмитата, мг; |
|  | *Р* | – | содержание палиперидона пальмитата в стандартном образце палиперидона пальмитата, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,2 %;

- сумма примесей – не более 0,4 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,25 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,30 ЕЭ на 1 мг палиперидона пальмитата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность.** Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

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

Хроматографируют раствор стандартного образца палиперидона пальмитата (А) и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца палиперидона пальмитата (А):

*- фактор асимметрии пика (AS)* палиперидона пальмитата должен быть не более 2,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика палиперидона пальмитата должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание палиперидона пальмитата C39H57FN4O4 в субстанции в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100·100}{S\_{0}∙a\_{1}∙100·(100-W)}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика палиперидона пальмитата на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика палиперидона пальмитата на хроматограмме раствора стандартного образца палиперидона пальмитата (А); |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца палиперидона пальмитата, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *P* | – | содержание палиперидона пальмитата в стандартном образце палиперидона пальмитата, %. |

**Хранение.** В защищённом от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

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