МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Галоперидол** |  | **ФС.2.1.0078** |
| **Галоперидол** |  |  |
| **Haloperidolum** |  | **Взамен ФС.2.1.0078.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C21H23ClFNO2 | М.м. 375,86 |
| [52-86-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4-[4-Гидрокси-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-ил]-1-(4-фторфенил)бутан-1-он.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % галоперидола C21H23ClFNO2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость**. Растворим в хлороформе, мало растворим в спирте 96 % и метаноле, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца галоперидола.

*2.* *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 300 нм должен иметь максимум при 245 нм.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в смеси спирт 96 %—хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М в соотношении 9:1 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 смесью спирт 96 %—хлористоводородная кислота раствор 0,1 М в соотношении 9:1 до метки.

*3. Качественная реакция.* В платиновый тигель помещают 0,1 г субстанции, сплавляют с 0,5 г натрия карбоната безводного над открытым огнемв течение 10 мин и охлаждают до комнатной температуры. К полученному остатку прибавляют 5 мл азотной кислоты разведенной 12,5 % и фильтруют. К 1,0 мл полученного фильтрата прибавляют 1,0 мл воды. Полученный раствор должен давать характерную реакцию А на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления**. От 150 до 153 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1). Субстанцию предварительно высушивают при 105 °С до постоянной массы.

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,1 г субстанции в 20 мл 0,5 % раствора молочной кислоты должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Родственные примеси**

***Примесь D.*** Не более 1 %. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 50 мг субстанции (точная навеска), растворяют в 30 мл метанола, прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора метанолом до метки. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная на спектрофотометре при 335 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, должна быть не более 0,3.

Примечание

Примесь D:4-[4-гидрокси-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-ил]-1-{4-[4-гидрокси-4-(4-хлорфенил)пиперидин-1-ил]фенил}бутан-1-он [67987-08-0].

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

Все растворы используют свежеприготовленным и защищают от света.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Тетрабутиламмония гидросульфата раствор 1,7 %.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл испытуемого раствора, доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг (точная навеска) субстанции и 2,5 мг фармакопейного стандартного образца бромперидола, растворяют в 30 мл метанола и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный, для хроматографии 3 мкм; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания основного пика. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | *ПФА, %* | *ПФБ, %* |  |
| 0–15 | 90 → 50 | 90 → 50 | Линейный градиент |
| 15–20 | 50 | 50 | Изократический |
| 20–25 | 50 → 90 | 50 → 10 | Линейный градиент |
| 25–0 | 90 | 10 | Изократический |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Галоперидол – 1 (около 5,5 мин); бромперидол – около 1,2.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика любой примеси должна быть не более площади пика галоперидола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать двукратную площадь пика галоперидола на хроматограмме раствора сравнения (не более 1 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 10 % от 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 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжёлые металлы**. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А) в зольном остатке, полученном в испытании ОФС «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 17,5 ЕЭ на 1 мг субстанция. Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции в спирте 96 %.с концентрацией галоперидола 10 мг/мл.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,3 г (точная навеска) субстанции в 15 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 5 мл уксусного ангидрида 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 37,59 мг галоперидола C21H23ClFNO2.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

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