МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Галоперидола деканоат** |  | **ФС.2.1.0392** |
| **Галоперидол** |  |  |
| **Haloperidoli decanoas** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C31H41ClFNO3 | М.м. 530,11 |
| [74050-97-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

[4-(4-Хлорфенил)-1-[4-(4-фторфенил)-4-оксобутил]пиперидин-4-ил]деканоат.

Cодержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % галоперидола деканоата C31H41ClFNO3 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Очень легко растворим в спирте 96 %, метаноле и метиленхлориде, 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 деканоата.

*2. Качественная реакция.* В фарфоровый тигель помещают 0,1 г субстанции, сплавляют с 0,5 г натрия карбоната безводного над открытым огнёмв течение 10 мин и охлаждают до комнатной температуры. К полученному остатку прибавляют 5 мл азотной кислоты разведённой 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

**Прозрачность раствора**. Раствор субстанции 10 % в метиленхлориде должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном B5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

Растворы готовят непосредственно перед использованием и защищают от света.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Тетрабутиламмония гидросульфата раствор 0,08 М.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

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

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,5 мг фармакопейного стандартного образца галоперидола деканоата и 2,5 мг фармакопейного стандартного образца бромперидола деканоата, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

Примесь А: {1-[4-(4-фторфенил)-4-оксобутил]-4-фенилпиперидин-4-ил}деканоат [1797824-64-6].

Примесь В: [4-(4-хлорфенил)-1-[4-(2-фторфенил)-4-оксобутил]пиперидин-4-ил]деканоат.

Примесь С: [4-(4-хлорфенил)-1-[4-(3-этил-4-фторфенил)-4-оксобутил]пиперидин-4-ил]деканоат [1797982-02-5].

Примесь D: [4-(4-хлорфенил)-1-(4-{4-[4-(4-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-1-ил]фенил}-4-оксобутил)пиперидин-4-ил]деканоат [17970008-46-8].

Примесь E: [4-(4ʹ-хлорбифенил-4-ил)-1-[4-(4-фторфенил)-4-оксобутил]пиперидин-4-ил]деканоат [1796933-22-6].

Примесь F: [4-(3ʹ-хлорбифенил-4-ил)-1-[4-(4-фторфенил)-4-оксобутил]пиперидин-4-ил]деканоат [1797131-50-0].

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

Примесь H: [4-(4-хлорфенил)-1-[4-(4-фторфенил)-4-оксобутил]пиперидин-4-ил]октаноат [1134807-34-3].

Примесь I: [4-(4-хлорфенил)-1-[4-(4-фторфенил)-4-оксобутил]пиперидин-4-ил]нонаноат.

Примесь J: [4-(4-хлорфенил)-1-[4-(4-фторфенил)-4-оксобутил]пиперидин-4-ил]ундеканоат [1797983-18-6].

Примесь K: [4-(4-хлорфенил)-1-[4-(4-фторфенил)-4-оксобутил]пиперидин-4-ил]додеканоат [65135-24-2].

Примесь L: 1-(4-фторфенил)этанон [403-42-9].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–30 | 80 → 40 | 20 → 60 |
| 30–35 | 40 | 60 |
| 35–40 | 40 → 80 | 60 → 20 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Галоперидола деканоат – 1 (около 24 мин); примесь G – около 0,1; примесь L – около 0,2; примесь H – около 0,8; примесь I – около 0,88; примесь A – около 0,9; примесь B – около 0,98; бромперидола деканоат – около 1,02; примесь J – около 1,1; примесь C – около 1,15; примесь D – около 1,2; примесь K – около 1,22; примесь F – около 1,26; примесь E – около 1,28.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей A, B, С, D, E, F, G, H, I, J и K используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу галоперидола деканоата для идентификации примесей.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками галоперидола деканоата и бромперидола деканоата должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей A, B, С, D, E, F, G, H, I, J и K не должна превышать площадь пика галоперидола деканоата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,2 площади пика галоперидола деканоата на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать трёхкратную площадь пика галоперидола деканоата на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,1 площади основного пика галоперидола деканоата на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции в вакууме до постоянной массы при температуре 30 °С.

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

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

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 2,3 ЕЭ на 1 мг галоперидола деканоата (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции в спирте 96 % с концентрацией галоперидола деканоата 10 мг/мл.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,425 г (точная навеска) субстанции в 50 мл смеси уксусная кислота безводная—метилэтилкетон 1:7 и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до перехода окраски в зелёную (индикатор – 0,2 мл нафтолбензеина раствора 0,2 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1М раствора хлорной кислоты соответствует 53,01 мг галоперидола деканоата C31H41ClFNO3.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.