**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рисперидон** |  | **ФС.2.1.0174** |
| **Рисперидон** |  |  |
| **Risperidonum** |  | **Взамен ФС.2.1.0174.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C23H27FN4O2 | М.м. 410,5 |
| [106266-06-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-Метил-3-{2-[4-(6-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-6,7,8,9-тетрагидро-4H-пиридо[1,2-a]пиримидин-4-он.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % рисперидона С23H27FN4O2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

# Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Легко растворим в метиленхлориде, умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

\*Растворяется в разбавленных растворах кислот.

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 рисперидона.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах ацетона, выпаривают досуха на водяной бане и записывают спектры сухих остатков.

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,04 г (точная навеска) субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн 270 до 350 нм должен иметь максимумы при длинах волн 290 нм, 306 нм и 319 нм.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 169 до 173 °C (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,1 г субстанции в 100 мл винной кислоты растворе 0,75 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

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

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Аммония ацетата 0,5 % раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*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 для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 10 мг фармакопейного стандартного образца рисперидона, содержащего примеси A, В, С, D и Е, в 1,0 мл метанола.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси K.* Содержимое флакона со стандартным образцом примеси K растворяют в 1,0 мл метанола.

Примечание

Примесь A: 3-(2-{4-[(*E*)-(гидроксиимино)(2,4-дифторфенил)метил]пиперидин-1-ил}этил)-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он [691007-09-7].

Примесь B: 3-(2-{4-[(*Z*)-(гидроксиимино)(2,4-дифторфенил)метил]пиперидин-1-ил}этил)-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он [132961-05-8].

Примесь C: (9*RS*)-9-гидрокси-2-метил-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-4-он [144598-75-4].

Примесь D: 2-метил-3-{2-[4-(5-фтор-1,2-бензоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он [1199589-74-6].

Примесь E: (6*RS*)-2,6-диметил-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-4-он [1346602-28-5].

Примесь K: (3-{2-[4-(1,2-бензоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он) [106266-09-5].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, деактивированный по отношению к основаниям, 3 мкм |
| Температура колонки | 25 °С |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин |
| Детектор | спектрофотометрический, 260 нм |
| Объём пробы | 10 мкл |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2 | 70 | 30 |
| 2–17 | 70 → 30 | 30 → 70 |
| 17–22 | 30 | 70 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси К, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Рисперидон – 1 (около 12 мин); примесь А – около 0,7; примесь В – около 0,75; примесь С – около 0,8; примесь K – около 0,9; примесь D – около 0,94; примесь Е – около 1,1.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков примесей А, В, С, D и Е используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу рисперидона для идентификации примесей. Хроматограмма раствора стандартного образца примеси K используется для идентификации пика примеси K.

*Пригодность хроматографической системы*. Хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы должна быть аналогична прилагаемой к стандартному образцу:

- *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси D и пиком рисперидона должно быть не менее 1,5.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей А, В, С, D и Е не должна превышать площадь пика рисперидона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика примеси K не должна превышать 0,75 площади пика рисперидона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади пика рисперидона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей пиков не должна превышать 1,5 площади пика рисперидона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,25 площади пика рисперидона 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. Высушивают при 105 °С в течение 4 ч.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б), в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,16 г (точная навеска) субстанции в 70 мл смеси 1 объёма уксусной кислоты безводной и 7 объёмов метилэтилкетона и титруют 0,1 Мраствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1Мраствора хлорной кислоты соответствует 20,53 мг рисперидона С23H27FN4O2.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.