**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Флупентиксола дигидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Флупентиксол** |  |  |
| **Flupentixoli dihydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C23H25F3N2OS·2HCl | М.м. 507,44 |
| [2413-38-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-(4-{3-[(*EZ*)-2-(Трифторметил)-9*H*-тиоксантен-9-илиден]пропил}пиперазин-1-ил)этанола дигидрохлорид.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,5 % флупентиксола дигидрохлорида C23H25F3N2OS·2HCl в пересчёте на сухое вещество.

Содержит не менее 42,0 % и не более 52,0 % (*Z*)-изомера в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в метиленхлориде.

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 спектруфармакопейного стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида.

*2. ТСХ* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* Пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—диэтиламин—метилэтилкетон 1:4:95.

*Реактив для детектирования.* Серной кислоты раствор спиртовой 36,6 %.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг фармакопейного стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл раствора стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида и испытуемого раствора. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

*Результат.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида. На обеих хроматограммах может наблюдаться двоение основной зоны адсорбции.

Пластинку опрыскивают реактивом для детектирования, нагревают при 110 °С в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и просматривают в УФ-свете при 365 нм.

*Результат.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и степени подавления флуоресценции должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида. На обеих хроматограммах может наблюдаться двоение основной зоны адсорбции.

*3.* *Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

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

**Оптическая плотность.** Оптическая плотность раствора субстанции, полученного в испытании «Прозрачность раствора», измеренная в максимуме поглощения при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, не должна превышать 0,125 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**pH раствора.** От 2,0 до 3,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы защищают от действия света и используют сразу после приготовления.

*Буферный раствор.* Растворяют 6,3 г аммония формиата в 900 мл воды и доводят значение рН аммиака раствором концентрированным 25 % до 8,2, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор—ацетонитрил—вода 58:420:522.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—ацетонитрил 100:900.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 58 мг субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца флупентиксола для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси А, С, Н и I, растворяют в 1,0 мл ПФА.

Примечание

Примесь А: 9-[3-(диметиламино)пропил]-2-(трифторметил)-9*H*-тиоксантен-9-ол [2340-57-0].

Примесь С: 1-{3-[(*EZ*)-2-(трифторметил)-9*H*-тиоксантен-9-илиден]пропил}пиперазин.

Примесь Н: 2-{4-[(*E*)-3-[(9*RS*)-2-(трифторметил)-9*H*-тиоксантен-9-ил]проп-2-ен-1-ил]пиперазин-1-ил}этанол или 2-{4-[(*Z*)-3-[(9*RS*)-2-(трифторметил)-9*H*-тиоксантен-9-ил]проп-2-ен-1-ил]пиперазин-1-ил}этанол.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–20 | 90 → 85 | 10 → 15 |
| 20–50 | 85 → 5 | 15 → 95 |
| 50–55 | 5 → 90 | 95 → 10 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* (*Z*)-Изомер – 1 (около 18 мин); примесь А – около 0,59; примесь Н – около 0,78; примеси С и I –около 0,94; (*E*)-изомер – около 1,06.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков (*Z*)-изомера, (*E*)-изомера, примесей А, С + I и Н используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу флупентиксола для проверки пригодности хроматографической системы.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примесей А и Н должно быть не менее 2,5;

- *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примесей С + I и (*Z*)-изомера должно быть не менее 10,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примеси С и I – 2,0; примесь Н – 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси Н не должна более чем в 5 раз превышать суммарную площадь пиков двух изомеров флупентиксола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

- сумма площадей пиков примесей С и I не должна более чем в 3 раза превышать суммарную площадь пиков двух изомеров флупентиксола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать суммарную площадь пиков двух изомеров флупентиксола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать десятикратную суммарную площадь пиков двух изомеров флупентиксола на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 от суммы площадей пиков двух изомеров флупентиксола на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 2,0% (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции до постоянной массы при температуре 105 °С.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,2 г (точная навеска) субстанции в 30 мл спирта 96 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Учитывают объём титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 50,74 мг флупентиксола дигидрохлорида C23H25F3N2OS·2HCl.

***(Z)-изомер*.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—аммиака раствор концентрированный 25 %—2-пропанол—гептан 2:4:150:850.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции*,* растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 20 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика (*Z*)-изомера. |

Хроматографируют раствор стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.*(*Z*)-изомер – 1 (около 6 мин); (*E*)-изомер – около 1,2.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков (*Z*)-изомера и (*E*)-изомера используют хроматограмму раствора стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу флупентиксола дигидрохлорида.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида *разрешение (RS)* между пиками (*Z*)-изомера и (*Е*)-изомера должно быть не менее 3,0.

Содержание (*Z*)-изомера в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | **–** | площадь пика (*Z*)-изомера на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | $$S\_{0}$$ | **–** | площадь пика (*Z*)-изомера на хроматограмме раствора стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида; |
|  | $$a\_{1}$$ | **–** | навеска субстанции, мг; |
|  | $$a\_{0}$$ | **–** | навеска фармакопейного стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида, мг; |
|  | $$P$$ | **–** | содержание (*Z*)-изомера в фармакопейном стандартном образце флупентиксола дигидрохлорида, %; |
|  | $$W$$ | **–** | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.