**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Хлорпротиксена гидрохлорид** |  | **ФС** |
| **Хлорпротиксен** |  |  |
| **Chlorprothixeni hydrochloridum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C18H18ClNS⋅HCl | М.м. 352,32  |
| [6469-93-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(*Z*)-3-(2-Хлор-9*H*-тиоксантен-9-илиден)-*N*,*N*-диметилпропан-1-амина гидрохлорид.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % хлорпротиксена гидрохлорида C18H18ClNS⋅HClв пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Растворим в воде и спирте 96 %, мало растворим 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 спектру фармакопейного стандартного образца хлорпротиксена гидрохлорида.

*Подготовка образцов.* Отдельно растворяют 25 мг субстанции и 25 мг фармакопейного стандартного образца хлорпротиксена гидрохлорида в 1 мл воды, прибавляют 0,1 мл натрия гидроксида раствора 8,5 %, встряхивают с 2 мл метиленхлорида, отделяют органический слой, промывают его 0,5 мл воды, выпаривают досуха и высушивают остаток при температуре 45±5 °С.

*2. Качественная реакция.* Растворяют 20 мг субстанции в 2 мл воды, подкисляют азотной кислотой разведённой 12,5 %, оставляют на 5 мин и центрифугируют. Супернатант должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 219 до 221 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1).

**Прозрачность раствора.** Раствор субстанции 1 % в воде, свободной от углерода диоксида, 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).

**рН.** От 4,4 до 5,2 (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Растворы, содержащие хлорпротиксена гидрохлорид и его примеси, защищают от света.

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 6,0 г калия дигидрофосфата, 2,9 г натрия лаурилсульфата и 9,0 г тетрабутиламмония бромида, растворяют в смеси метанол—ацетонитрил—вода 5:40:55 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона фармакопейного стандартного образца хлорпротиксена для проверки пригодности хроматографической системы, содержащего примеси C и F, растворяют в 1,0 мл ПФ.

Примечание

Примесь С: (*Z*)-3-(2-хлор-9*H*-тиоксантен-9-илиден)-*N*-метилпропан-1-амин [51382-91-3].

Примесь F: (*E*)-3-(2-хлор-9*H*-тиоксантен-9-илиден)-*N*,*N*-диметилпропан-1-амин [4546-35-4].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный, для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2-кратное от времени удерживания пика хлорпротиксена. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Хлорпротиксен – 1 (около 10 мин); примесь С – около 1,25; примесь F – около 1,33.

Для идентификации пиков примесей С и F используют хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу хлорпротиксена для проверки пригодности хроматографической системы.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси F не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

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

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать восьмикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,8 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 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 3). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции в вакууме до постоянной массы при температуре 60 °С.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 9).

**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 0,3 г (точная навеска) субстанции в смеси 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М и 50 мл спирта 96 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Учитывают объём титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1М раствора натрия гидроксида соответствует 35,23 мг хлорпротиксена гидрохлорида C18H18ClNS⋅HCl.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.