МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Дроперидол** |  | **ФС.2.1.0016** |
| **Дроперидол** |  |  |
| **Droperidolum** |  | **Взамен ФС.2.1.0016.15** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| С22Н22FN3O2 | М.м. 379,43 |
| [548-73-2] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1-{1-[4-Оксо-4-(4-фторфенил)бутил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил}-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он.

Cодержит не менее 99,0 % и не более дроперидола 101,0 % С22Н22FN3O2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание**. От белого до желтовато-коричневого цвета аморфный или микрокристаллический порошок. На воздухе и на свету темнеет.

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Растворим в хлороформе, мало растворим в спирте 96 %, 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 дроперидола.

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 25 мг (точная навеска) субстанции, прибавляют 15 мг винной кислоты, растворяют в 20 мл воды и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* Винной кислоты раствор 0,0015 % в воде.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 300 нм должен иметь максимумы при 247 нм и 276 нм.

3.*Качественная реакция*. Нагревают 0,5 мл калия хромата раствора 1 % в серной кислоте концентрированной в пробирке на водяной бане в течение 5 мин. Раствор легко смачивает стенки пробирки, не оставляя масляных капель. Прибавляют 10 мг субстанции и снова нагревают в течение 5 мин; раствор не должен смачивать стенки пробирки, оставаясь в виде масляных капель.

ИСПЫТАНИЯ

Температура плавления. От 144 до 148 °С (ОФС «Температура плавления», метод 1). Субстанцию предварительно сушат в течение 4 ч при температуре 70 °С и остаточном давлении 20 мм рт. ст.

Прозрачность раствора. Раствор 0,2 г субстанции в 20 мл метиленхлорида должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном ВY5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

Все растворы готовят непосредственно перед использованием.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Тетрабутиламмония гидросульфата раствор 1 %.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в диметилформамиде 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 диметилформамидом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мг фармакопейного стандартного образца дроперидола и 2,5 мг фармакопейного стандартного образца бенперидола (1-[1-[4-оксо-4-(4-фторфенил)бутил]пиперидин-4-ил]-1,3-дигидро-2*H*-бензимидазол-2-он [2062-84-2]), растворяют в 50 мл диметилформамида и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 275 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–15 | 0 → 40 | 100 → 60 |
| 15–20 | 40 | 60 |
| 20–25 | 40 → 0 | 60 → 100 |
| 25–30 | 0 | 100 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Дроперидол − 1 (около 7 мин); примесь А − около 0,2; примесь B− около 0,85; бенперидол − около 0,9; примесь С − около 0,95; примесь D− около 1,2; примесь Е − около 1,5.

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

*- разрешение* (*RS*) между пиками бенперидола и дроперидола должно быть не менее 2,0.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей A, B, С, D, E не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,25 %);

- площадь пика любой неидентифицированной примеси должна быть не более 0,4 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,2 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

Хлориды. Не более 0,02 % (ОФС «Хлориды»). 1 г субстанции встряхивают в течение 5 мин с 19 мл воды и 1 мл азотной кислоты разведённой 16 % и фильтруют. Для определения 2 мл фильтрата доводят водой до 10 мл.

Сульфаты. Не более 0,02 % (ОФС «Сульфаты»). Для определения используют 10 мл фильтрата, полученного в испытании на «Хлориды».

Примечание – Разделы «Хлориды» и «Сульфаты» вводят при необходимости в зависимости от способа получения.

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1,0 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», в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 8,3 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 2,5 мг/мл: к 10 мг субстанции прибавляют 4 мл винной кислоты раствора 0,15 %.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,24 г (точная навеска) субстанции в 50 мл смеси уксусной кислоты ледяной и метилэтилкетона 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 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 37,94 мг дроперидола С22Н22FN3O2.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.