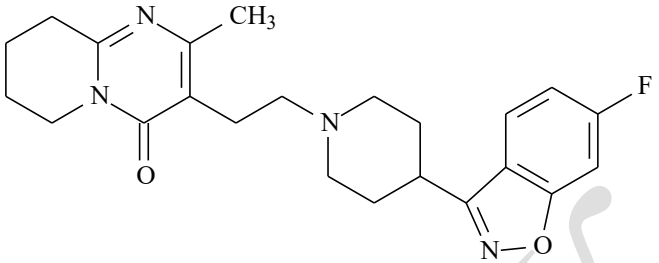
ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС.2.1.0174

РИСПЕРИДОН

Risperidonum

Risperidone



$C_{23}H_{27}FN_4O_2$ M_r 410,5
[106266-06-2]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

3-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил]-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он.

Содержание: от 99,0 % до 101,0 % в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

***Описание*:** белый или почти белый порошок.

***Растворимость*:** практически нерастворима в воде, легко растворима в метиленхлориде, умеренно растворима в этаноле (96 %).

Растворяется в разбавленных растворах кислот.

Проявляет полиморфизм (*ОФС «Полиморфизм»*).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

ИК-спектрометрия (*ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»*).

Образец сравнения: фармакопейный стандартный образец *рисперидона*.

Если полученные спектры различаются, растворяют по отдельности испытуемый образец и фармакопейный стандартный образец в *ацетоне Р*,

ПРОЕКТ

досуха выпаривают и записывают новые спектры, используя полученные остатки.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора (*ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»*).

0,1 г испытуемого образца растворяют в растворе 7,5 г/л *винной кислоты Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 100 мл. Полученный раствор должен быть прозрачным.

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

Родственные примеси. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*).

Испытуемый раствор. 0,100 г испытуемого образца растворяют в *метаноле Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10,0 мл.

Раствор сравнения (а). 10 мг фармакопейного стандартного образца *рисперидона для пригодности системы* (содержащего примеси A, B, C, D и E) растворяют в 1,0 мл *метанола Р*.

Раствор сравнения (б). 1,0 мл испытуемого раствора доводят *метанолом Р* до объёма 100,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят *метанолом Р* до объёма 25,0 мл.

Раствор сравнения (в). Содержимое флакона с фармакопейным стандартным образцом *рисперидона примеси К* растворяют в 1,0 мл *метанола Р*.

Условия хроматографирования:

– *колонка*: длиной 0,10 м и внутренним диаметром 4,6 мм; заполненная *силикагелем для хроматографии октадецилсилильным, деактивированным по отношению к основаниям Р*, с размером частиц 3 мкм;

– *подвижные фазы*:

– *подвижная фаза А*: раствор 5 г/л *аммония ацетата Р*;

ПРОЕКТ

– *подвижная фаза Б*: *метанол Р*;

– *режим градиентного элюирования*:

Время (мин)	**Подвижная фаза А (*% об/об*)**	**Подвижная фаза Б (*% об/об*)**
0–2	70	30
2–17	70→30	30→70
17–22	30	70

– *скорость потока*: 1,5 мл/мин;

– *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 260 нм;

– *объём вводимой пробы*: 10 мкл.

Идентификация пиков примесей: используют хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу *рисперидона для пригодности системы*, и хроматограмму раствора сравнения (а) для идентификации пиков примесей A, B, C, D и E; используют хроматограмму раствора сравнения (в) для идентификации пика примеси K.

Относительное удерживание по рисперидону (время удерживания – около 12 мин): примесь A – около 0,7; примесь B – около 0,75; примесь C – около 0,8; примесь K – около 0,9; примесь D – около 0,94; примесь E – около 1,1.

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (а)):

– хроматограмма раствора сравнения (а) должна быть схожа с хроматограммой, прилагаемой к фармакопейному стандартному образцу *рисперидона для пригодности системы*;

– *отношение пик/впадина*: не менее 1,5, где H_p – высота пика примеси D относительно базовой линии и H_v – высота над базовой линией наиболее низкой точки кривой, разделяющей данный пик от пика рисперидона.

Пределы содержания примесей:

– *примеси A, B, C, D, E*: для каждой примеси не более чем площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,2 %);

ПРОЕКТ

– *примесь K*: не более 0,75 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,15 %);

– *неспецифицированные примеси*: для каждой примеси не более 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,10 %);

– *сумма примесей*: не более чем 1,5-кратная площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,3 %);

– *неучитываемый предел*: 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (б) (0,05 %).

Потеря в массе при высушивании (*ОФС «Потеря в массе при высушивании»*). Не более 0,5 %.

1,000 г испытуемого образца высушивают в сушильном шкафу при температуре 105 °С в течение четырёх часов.

Сульфатная зола (*ОФС «Сульфатная зола»*). Не более 0,1 %.

Определение проводят с использованием 1,0 г испытуемого образца в платиновом тигле.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,160 г испытуемого образца растворяют в 70 мл смеси *уксусной кислоты безводной P–метилэтилкетона P* (1:7 *об/об*) и титруют *0,1 M раствором хлорной кислоты*, определяя конечную точку титрования потенциометрически (*ОФС «Потенциометрическое титрование»*).

1 мл *0,1 M раствора хлорной кислоты* соответствует 20,53 мг рисперидона $C_{23}H_{27}FN_4O_2$.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

ПРИМЕСИ

Специфицированные примеси: A, B, C, D, E, K.

Другие обнаруживаемые примеси (могут быть обнаружены в одном или нескольких испытаниях, указанных в фармакопейной статье; содержание таких примесей ограничено пределом, установленным для

ПРОЕКТ

неспецифицированных примесей, поэтому их идентификация не требуется): *F, H, I, J, L, M.*

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

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

C. (9*RS*)-3-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил]-9-гидрокси-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он,

D. 3-[2-[4-(5-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил]-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он,

E. (6*RS*)-3-[2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил]-2,6-диметил-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он,

F. 2-[2-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-ил]этил 4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат,

H. 3-[2-[4-(2,4-дифторбензол)пиперидин-1-ил]этил]-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он,

I. 3-[2-[4-[4-фтор-2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]бензоил]пиперидин-1-ил]этил]-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он,

J. 3-[2-[4-[(Z)-[4-фтор-2-[4-(6-фтор-1,2-бензизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]фенил](гидроксиимино)метил]пиперидин-1-ил]этил]-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он,

K. 3-[2-[4-(1,2-бензизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил]-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он (десфтор рисперидон),

L. 3-(2-хлорэтил)-2-метил-6,7,8,9-тетрагидро-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-4-он (промежуточный продукт пиперидопиримидинона),

M. 6-фтор-3-(пиперидин-4-ил)-1,2-бензизоксазол.

ПРОЕКТ