

## ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ РИСПЕРИДОНА И ПАЛИПЕРИДОНА МЕТОДОМ ВЭЖХ

© Булатов Р.М., Малкова Т.Л., Сабирзянов Д.Р.

### Пермская государственная фармацевтическая академия (ПГФА)

Россия, 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

**Цель** – проведение валидации разработанной методики методом ВЭЖХ для количественного определения рисперидона и палиперидона для химико-токсикологического анализа и лекарственного мониторинга.

**Материал и методы.** Объектами исследования являлись стандартные образцы рисперидона и палиперидона, модельные смеси для приготовления модельных и холостых растворов.

**Результаты.** В процессе валидации оценена специфичность и разделительная способность методики для определения рисперидона и палиперидона. Проведена оценка метрологических характеристик для следующих параметров валидации – линейность, правильность, прецизионность. Коэффициент корреляции составил более 0,99, открываемость лежит в заданном диапазоне. Рассчитанные данные параметра сходимости соответствуют заданным критериям. Предел количественного определения для обоих веществ составил 1 мкг/мл.

**Заключение.** Проведена валидация методики количественного определения рисперидона и палиперидона при совместном присутствии в модельных смесях, а также в индивидуальном виде для целей химико-токсикологического анализа и лекарственного мониторинга по ряду параметров.

**Ключевые слова:** высокоэффективная жидкостная хроматография; специфичность; линейность; правильность; прецизионность; рисперидон; палиперидон.

**Булатов Руслан Маратович** – аспирант кафедры токсикологической химии, ПГФА, г. Пермь. ORCID iD: 0009-0001-4722-4007. E-mail: gustavfarm@mail.ru.

**Малкова Тамара Леонидовна** – д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой токсикологической химии, ПГФА, г. Пермь. ORCID iD: 0000-0002-5795-0803. E-mail: kaftox1@mail.ru (автор, ответственный за переписку).

**Сабирзянов Денис Робертович** – канд. фарм. наук, доцент кафедры токсикологической химии, ПГФА, г. Пермь. ORCID iD: 0000-0002-2656-2381. E-mail: denissabyrzyanov@gmail.com.

На сегодняшний день хорошо известен положительный опыт применения нейролептиков [1-5], но при этом одной из наиболее актуальных в современной клинической токсикологии является проблема острых отравлений антипсихотическими препаратами [6–10]. В психиатрической практике отравления препаратами этой группы составляют 10-15% [11].

Рисперидон относится к группе «атипичных» нейролептиков (антипсихотических средств), производных бензизоксазола. Применяется чаще всего для лечения психозов: при шизофрении, а также в терапии некоторых форм биполярного расстройства, психотической депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства и синдрома Туретта и других заболеваний [12]. Основной метаболит рисперидона – 9-гидроксирисперидон (палиперидон), имеющий подобную химическую структуру и фармакологическое действие, является активным веществом с более длительным периодом полувыведения. На его основе создан лекарственный препарат под названием «Инвега» [13, 14].

На кафедре токсикологической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России была разработана методика количественного определения рисперидона и палиперидона методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)

для целей химико-токсикологического анализа и лекарственного мониторинга [15]. Для оценки работоспособности разработанной методики и дальнейшего ее использования необходимо провести валидацию данной методики по ряду параметров.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования являлись стандартные образцы рисперидона и палиперидона. В процессе валидации готовили стандартные растворы рисперидона и палиперидона в концентрации 100 мкг/мл, калибровочные и модельные растворы для определения линейности, правильности и сходимости 1, 10, 40, 80, 100 и 120 мкг/мл.

При проведении исследований методом ВЭЖХ применялся жидкостный микроколоночный хроматограф «Милихром А-02» (ЗАО Институт хроматографии «ЭкоНова», Новосибирск, Россия) со спектрофотометрическим детектированием в диапазоне от 190 до 360 нм, хроматографическая колонка ProntoSIL120-5 C18 AQ (2×75 мм, 5 мкм), эффективность – 6000 т.г., термостатирование колонок 35-90°C. Подвижная фаза: фосфатный буферный раствор pH 3,0 – ацетонитрил для хроматографии (90:30), градиентное

элюирование, скорость подачи элюента 100 мкл/мин, температура термостата колонки 35°C. В качестве растворителя применяли метанол для жидкостной хроматографии. Также в работе использовались преобразователь иономерический И-500, весы аналитические серии AND HR-150AG, шейкер орбитальный LOIP LS-110.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее на кафедре токсикологической химии Пермской государственной фармацевтической академии была разработана методика для количественного определения рисперидона и палиперидона в биологических жидкостях при их совместном присутствии и в индивидуальном виде [15, 16].

Валидацию разработанной методики проводили в соответствии с Государственной фармакопеей Российской Федерации XV издания и нормами руководства Международной конференции по гармонизации ICH Q2 (R1) по следующим показателям: специфичность, линейность, правильность (точность), предел количественного определения, сходимость в условиях повторяемости, диапазона аналитического метода [17].

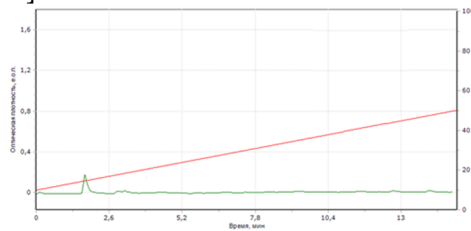


Рис. 1. Хроматограмма подвижной фазы.

Fig. 1. Chromatogram of mobile phase

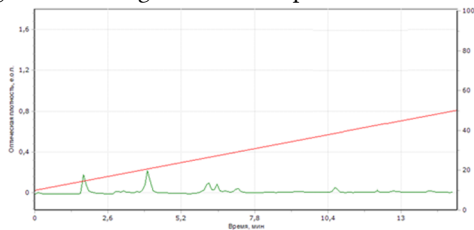


Рис. 2. Хроматограмма растворителя.

Fig. 2. Chromatogram of solvent

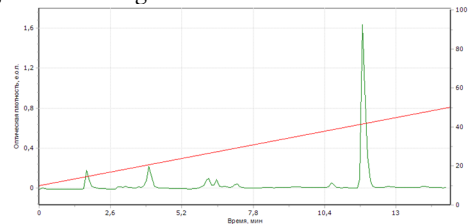


Рис. 3. Хроматограмма раствора СО рисперидона.

Fig. 3. Chromatogram of solution of standard risperidone

**Специфичность.** Цель: подтвердить способность методики обнаруживать рисперидон и палиперидон в присутствии других компонентов (компоненты подвижной фазы и растворителя).

Критерии приемлемости:

- отсутствие на хроматограммах подвижной фазы и растворителя значимых пиков с временем удерживания, близким к времени удерживания пика рисперидона и палиперидона;
- разрешение между пиками рисперидона и палиперидона должно составлять более 1,5.

В порядке возрастания концентраций рисперидона и палиперидона хроматографировали подвижную фазу, растворитель, раствор СО рисперидона, раствор СО палиперидона и раствор СО рисперидона и палиперидона в смеси для оценки разделительной способности.

Результаты испытаний представлены в таблице 1 и на рисунках 1-5.

На временах удерживания пиков основных веществ не обнаруживаются посторонние пики в растворителе и подвижной фазе. Разрешение между пиками рисперидона и его активного метаболита составило около 4,0, что свидетельствует о хорошей разделительной способности. Методика специфична.

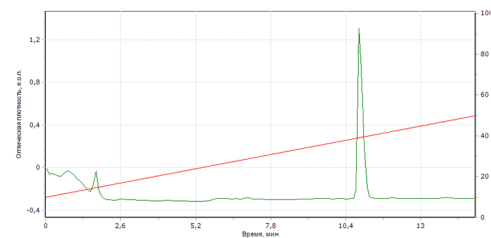


Рис. 4. Хроматограмма раствора СО палиперидона.

Fig. 4. Chromatogram of solution of standard paliperidone

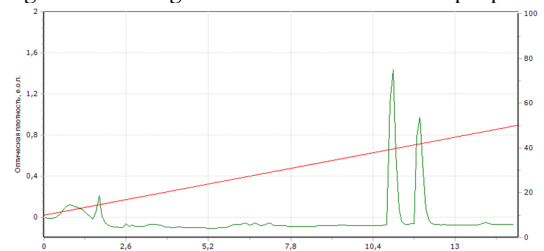


Рис. 5. Хроматограмма раствора смеси СО рисперидона и палиперидона.

Fig. 4. Chromatogram of solution of mixture standards risperidone and paliperidone

Таблица 1

Table 1

Результаты испытаний параметра «Специфичность»

Test results for the «Specificity» parameter

Образец Sample	Время удерживания, мин Retention time, min	
	Рисперидон Risperidone	Палиперидон Paliperidone
Подвижная фаза Mobile phase	-	-
Растворитель Solvent	-	-
Раствор СО рисперидона Solution of standard risperidone	12.1	-
Раствор СО палиперидона Solution of standard paliperidone	-	11.3
Смесь растворов Mixture of solutions	12.2	11.3

*Предел количественного определения.* Цель: определить минимальное количество анализируемого вещества в пробе, при котором примеси определяются количественно.

В качестве раствора для ПКО использовали стандартные растворы с концентрацией 1 мкг/мл.

Критерий приемлемости: отношение сигнал/шум должно быть более 10:1; относительное стандартное отклонение результатов должно быть не более 5,0%.

Результаты испытания представлены в таблице 2.

Отношение сигнал/шум для пика рисперидона в растворе для определения предела количественного определения составляет 10,5, для пика палиперидона – 15,3. Относительное стандартное отклонение значений площадей анализируемого пика не более 5,0%.

*Линейность.* Цель: установить наличие линейной зависимости площади пика от концен-

траций в растворах в диапазоне от ПКО до 120% от заявленной концентрации стандартного раствора.

Критерий приемлемости: линейная зависимость площади пика исследуемого вещества от концентрации этого вещества в растворе, коэффициент корреляции должен быть не менее 0,99.

Хроматографировали калибровочные растворы в порядке увеличения концентрации действующих веществ. Строили график зависимости площади пика исследуемого вещества от концентрации, методом наименьших квадратов рассчитывали уравнение зависимости площади пика от его концентрации и коэффициент корреляции. Результаты испытаний представлены в таблице 3, рисунках 6 и 7.

Коэффициент корреляции для обоих веществ составил более 0,99, что свидетельствует о линейности методики.

Таблица 2

Table 2

Оценка предела количественного определения

Evaluation of the limit of quantification

№	Рисперидон Risperidone		Палиперидон Paliperidone	
	Высота пика, h Peak height	Отношение сигнал/шум Signal/noise ratio	Высота пика, h Peak height	Отношение сигнал/шум Signal/noise ratio
1	0.11	10.2	0.16	14.9
2	0.11	10.4	0.14	15.3
3	0.12	10.9	0.14	15.7
Среднее значение, $\bar{X}$ The average value	0.11	10.5	0.15	15.3
Стандартное отклонение, SD Standard deviation	0.005	0.360	0.010	0.400
Относительное стандартное отклонение, RSD, % Relative standard deviation	4.3	3.4	0.8	2.6

Таблица 3  
Table 3

Зависимость площади пика от концентрации в растворе  
Dependence of the peak area on the concentration in the solution

№	Концентрация вещества в растворе, мкг/мл Concentration of the substance in the solution, µg/ml	Уровень от теоретического содержания в рабочем растворе, % Level of theoretical content in the working solution, %	Площадь пика рисперидона Risperidone Peak Area	Площадь пика палиперидона Paliperidone Peak Area
1	1	1	0.006	0.006
2	10	10	0.061	0.074
3	40	40	0.251	0.306
4	80	80	0.486	0.605
5	100	100	0.618	0.762
6	120	120	0.748	0.918

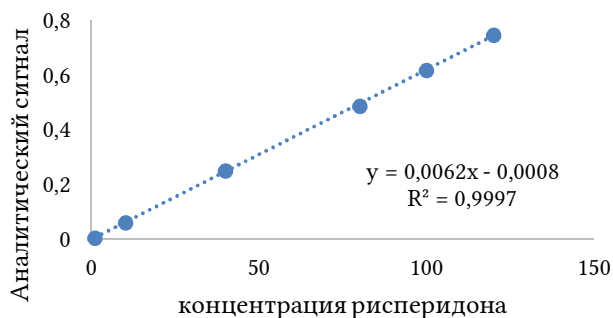


Рис. 6. График зависимости площади пика рисперидона от концентрации.

Fig. 6. Graph of the dependence of risperidone peak area on concentration.

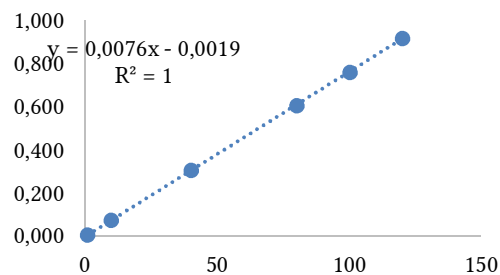


Рис. 7. График зависимости площади пика палиперидона от концентрации.

Fig. 7. Graph of the dependence of paliperidone peak area on concentration.

Таблица 4  
Table 4

Результаты испытаний параметра «Правильность» для рисперидона  
Test results for the «Accuracy» parameter for risperidone

№	Уровень от теоретического содержания, % Level of theoretical content, %	Рисперидон, мкг/мл Risperidone, µg/ml		Открываемость, % Discoverability, %	
		Введено Entered	Найдено Found	R	R <sub>cp</sub> ± ΔR <sub>cp</sub>
		1	1		
2	10	10.00	9.84	98.40	
3	40	40.00	40.23	100.58	
4	80	80.00	80.11	100.14	
5	100	100.00	99.89	99.89	
6	120	120.00	119.42	99.52	

Таблица 5  
Table 5

Результаты испытаний параметра «Правильность» для палиперидона  
Test results for the «Accuracy» parameter for paliperidone

№	Уровень от теоретического содержания, % Level of theoretical content, %	Палиперидон, мкг/мл Paliperidone, µg/ml		Открываемость, % Discoverability, %	
		Введено Entered	Найдено Found	R	R <sub>cp</sub> ± ΔR <sub>cp</sub>
		1	1		
2	10	10.00	9.91	99.08	
3	40	40.00	40.43	101.09	
4	80	80.00	79.78	99.72	
5	100	100.00	100.43	100.43	
6	120	120.00	120.96	100.80	

Таблица 6

Table 6

Результаты исследования сходимости методики для рисперидона

Results of the convergence of method for risperidone

Рисперидон, мкг/мл Risperidone, µg/ml		Метрологические характеристики Metrological characteristics					
Введено Entered	Найдено Found	Среднее знач. мкг/мл Average value, µg/ml	Станд. откл. мкг/мл Standard deviation, µg/ml	Довер. интервал сред. рез. Confidence interval of the average reserve	RSD %	Дисперсия S Variance	Крит. Стьюдента (табл. 2,45) Student's t-test criterion
100	99.68 100.11 100.22 99.66 99.94 99.85	99.91	0.23	0.24	0.23	0.05	0.86

Таблица 7

Table 7

Результаты исследования сходимости методики для палиперидона

Results of the convergence of method for paliperidone

Палиперидон, мкг/мл Paliperidone, µg/ml		Метрологические характеристики Metrological characteristics					
Введено Entered	Найдено Found	Среднее знач. мкг/мл The average value, µg/ml	Станд. откл. мкг/мл Standard deviation, µg/ml	Довер. интервал сред. рез. Confidence interval of the average reserve	RSD %	Дисперсия S Variance	Крит. Стьюдента (табл. 2,45) The Student's t-test criterion
100	99.84 100.36 99.45 99.87 100.02 100.11	99.94	0.31	0.32	0.31	0.09	0.81

*Диапазон аналитического метода.* Цель: оценить интервал между верхним и нижним уровнями концентрации, при которых применим метод ВЭЖХ для определения содержания действующих веществ.

Критерий приемлемости: соответствие показателей «линейность», «правильность».

Показатель «правильность» соответствует заданным критериям в интервале концентраций от 1 до 120%, «линейность» – в интервале от 1 до 120%.

Таким образом, проведена валидация методики количественного определения рисперидона и палиперидона при совместном присутствии в модельных смесях, а также в индивидуальном виде для целей химико-токсикологического анализа и лекарственного мониторинга по ряду параметров.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

**ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ**

Булатов Р.М. – получение цифровой информации с устройств и ее обработка; Малькова Т.Л. – планирование исследований, обоснование рукописи; Сабирзянов Д.Р. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Awouters F.H., Lewi P.J. Forty years of antipsychotic Drug research – from haloperidol to paliperidone – with Dr. Paul Janssen. *Arzneimittelforschung* 2007;57(10):625-632. DOI: 10.1055/s-0031-1296660.

2. Bridler R., Umbricht D. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Swiss Med Wkly*. 2003;133(5-6):63-76. DOI: 10.4414/smw.2003.10003.
3. Hamann J., Langer B., Leucht S., Busch R., Kissling W. Medical decision making in antipsychotic drug choice for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2014;161(7):1301-1304. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.7.1301.
4. Kahn R.S., Fleischhacker W.W., Boter H. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *The Lancet*. 2008;371(9618):1085-1097. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60486-9.
5. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P., Swartz M.S., Resenck R.A., Perkins D.O., Hsiao J.K. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(12):1209-1223. DOI: 10.1056/NEJMoa051688.
6. Ananth J., Parameswaran S., Gunatilake S. et al. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:464. DOI: 10.4088/jcp.v65n0403.
7. Burns M.J. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001;39:1-14. DOI: 10.1081/clt-100102873.
8. Castro-Villamor M.A., Duenas-Laita A., Martin-Escudero J.C., Perez-Castrillon J.L. New clinical manifestations of acute risperidone poisoning. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1999;37(7):893-895. DOI: 10.1081/clt-100102531.
9. Catalano G., Catalano M., Taylor W. Acute risperidone overdose. *Clin. Neuropharmacol.* 1997;20(1):82-85. DOI: 10.1097/00002826-199702000-00010.
10. Ravin D.S., Levenson J.W. Fatal cardiac event following of risperidone therapy. *Ann. Pharmacother.* 1997;31(7/8):867-870. DOI: 10.1177/106002809703100712.
11. Булатов Р.М., Тарасова И.В., Малкова Т.Л. К вопросу об отравлениях препаратом рисперидон. *Научно-практический журнал «Вестник Пермской государственной фармацевтической академии»*. 2009;(5):158-159 [Bulatov R.M., Tarasova I.V., Malkova T.L. On the issue of poisoning with the drug risperidone. *Scientific and practical journal "Bulletin of the Perm State Pharmaceutical Academy"*. 2009;5:158-159 (in Russ)].
12. Булатов Р.М. Атипичные нейролептики рисперидон и палиперидон в фармакологическом и химико-токсикологическом отношении. *Пермский медицинский журнал*. 2011;28(1):140-145 [Bulatov R.M. Atypical neuroleptics risperidone and paliperidone in pharmacological and chemical-toxicological terms. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011;28(1):140-145 (in Russ)]. EDN: NDVJKD.
13. Owen R. T. Extended-release paliperidone: efficacy, safety and tolerability profile of a new atypical antipsychotic. *Drugs Today (Barc)*. 2007;43(4):249-258.
14. Deyo Z., Dolder C., Nelson M. Paliperidone for schizophrenia. *J. Health-System Pharmacy*. 2008;65(5):403-413. DOI: 10.2146/ajhp070261.
15. Булатов Р.М., Малкова Т.Л., Сабирзянов Д.Р. Разработка методики определения рисперидона и палиперидона для целей химико-токсикологического анализа. Сборник материалов III Международной научно-практической конференции «Разработка лекарственных средств». 2024;114-117. [Bulatov R.M., Malkova T.L., Sabirzyanov D.R. Development of a method for determining risperidone and paliperidone for the purposes of chemical-toxicological analysis. *Collection of materials from the III International scientific and practical conference "Development of drugs"*. 2024;114-117 (in Russ)].
16. Сабирзянов Д.Р., Булатов Р.М., Малкова Т.Л. Разработка методики изолирования рисперидона из мочи для целей лекарственного мониторинга. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(S6):236. [Sabirzyanov D.R., Bulatov R.M., Malkova T.L. Development of a method for isolating risperidone from urine for drug monitoring purposes. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2025;24(S6):236 (in Russ).] EDN: JLM PGZ.
17. Государственная Фармакопея Российской Федерации XV изд. ОФС.1.1.0012, ОФС.1.1.0013, ОФС.1.2.1.2.0001, ОФС 1.2.1.2.0003. Федеральная электронная медицинская библиотека. 2023. [The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV ed. OFS.1.1.0012, OFS.1.1.0013, OFS.1.2.1.2.0001, OFS 1.2.1.2.0003. Federal'naya elektron'naya meditsinskaya biblioteka. 2023 (in Russ)]. URL: [http:// www.femb.ru](http://www.femb.ru).

Поступила в редакцию 13.11.2025

Подписана в печать 25.12.2025

---

**Для цитирования:** Булатов Р.М., Малкова Т.Л., Сабирзянов Д.Р. Валидация методики количественного определения рисперидона и палиперидона методом ВЭЖХ. *Человек и его здоровье*. 2025;28(4):131-137. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/15. EDN: ULGLQJ.

---

## VALIDATION OF THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF RISPERIDONE AND PALIPERIDAN BY HPLC

© Bulatov R.M., Malkova T.L., Sabirzyanov D.R.

**Perm State Pharmaceutical Academy (PSPA)**

2, Polevaya Str., Perm, Perm Krai, 614990, Russian Federation

---

**Objective** – validation of the developed method by HPLC for the quantitative determination of risperidone and paliperidone for the purposes of chemical-toxicological studies and drug therapeutic monitoring.

**Material and methods.** The objects of the study were standard samples of risperidone and paliperidone, model mixtures for the preparation of model and blank solutions.

**Results.** During the validation process, the specificity and separation ability of the method for the determination of risperidone and paliperidone were evaluated. The metrological characteristics were evaluated for the following validation parameters: linearity, correctness, and precision. The correlation coefficient was more than 0.99, and the openability is in the specified range. The calculated data meets of parameter convergence correspond to the specified criteria. The limit of quantification for both substances was 1 µg/ml.

**Conclusion.** The validation of the method for the quantitative determination of risperidone and paliperidone with their combined presence in model mixtures, as well as individually for the purposes of chemical and toxicological analysis and drug monitoring for a number of parameters was carried out.

**Keywords:** high performance liquid chromatography; specificity; linearity; correctness; precision; risperidone; paliperidone.

---

**Bulatov Ruslan M.** – Post-graduate student of the Department of Toxicological Chemistry, PSPA, Perm, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0001-4722-4007. E-mail: gustavfarm@mail.ru.

**Malkova Tamara L.** – Dr. Sci (Pharm.), Professor, Head of the Department of Toxicological Chemistry, PSPA, Perm, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-5795-0803. E-mail: kaftox1@mail.ru (corresponding author).

**Sabirzyanov Denis R.** – Cand.Sci (Pharm.), Associate Professor of the Department of Toxicological Chemistry, PSPA, Perm, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2656-2381. E-mail: denissabyrzyanov@gmail.com.

---

### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

### SOURCE OF FINANCING

The authors declare no funding support.

### AUTHORS CONTRIBUTION

Bulatov R.M. – obtaining digital information from devices and processing it; Malkova T.L. – research planning, manuscript justification; Sabirzyanov D.R. – concept and design development, data analysis and interpretation.

Received 13.11.2025

Accepted 25.12.2025

---

**For citation:** Bulatov R.M., Malkova T.L., Sabirzyanov D.R. Validation of the quantitative determination of risperidone and paliperidone by HPLC. *Humans and their health*. 2025;28(4):131–137. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/15. EDN: ULGLQJ.

---