МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Клонидина гидрохлорид, ФС**

**таблетки Взамен ФС 42-2100-98**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат клонидина гидрохлорид, таблетки (таблетки покрытые оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества клонидина гидрохлорида C9H9Cl2N3·HCl.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

**Подлинность.** *1. Спектрофотометрия*. Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 320 нм должен соответствовать спектру раствора стандартного образца (испытание "Однородность дохирования").

*2. Качественная реакция*. К порошку растёртых таблеток, содержащих 0,5 мг клонидина гидрохлорида, добавляют 30 мл воды и 5 мл 1 М гидроксида натрия. Экстрагируют 20 мл хлороформа, отделяют хлороформный (нижний) слой, сушат безводным сульфатом натрия, фильтруют и упаривают фильтрат досуха в вакууме. Остаток растворяют в 8 мл 0,01 М хлористоводородной кислоты. К полученному раствору прибавляют 1 мл 10 % раствора рейнеката аммония, оставляют стоять в течение 5 мин. Должен образоваться розовый осадок.

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ТСХ.

*Пластинка*. ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

*Подвижная фаза (ПФ)*. В делительную воронку вместимостью 200 мл помещают 10 мл ледяной уксусной кислоты, 40 мл бутанола и 50 мл воды. Смесь энергично встряхивают в течение 3 мин и оставляют до разделения слоёв. Верхний слой отделяют и фильтруют.

*Испытуемый раствор*. К навеске растёртых таблеток, содержащей около 7,5 мг клонидина гидрохлорида, прибавляют 25 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, фильтруют, фильтрат упаривают досуха в вакууме, остаток растворяют в 1,5 мл метанола.

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

*Раствор сравнения Б*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения В*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор сравнения Г*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора метанолом до метки.

На линию старта пластинки наносят по 20 мкл испытуемого раствора (100 мкг) и растворов сравнения А (1 мкг; 1 %), Б (0,5 мкг; 0,5 %), А (0,2 мкг; 0,2 %) и Г (0,1 мкг; 0,1 %). Пластинку с нанесенными пробами сушат на воздухе в течение 3 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат тёплым воздухом до удаления следов растворителей, опрыскивают разбавленным раствором гипохлорита натрия и сушат на воздухе в течение 1 ч. Затем пластинку опрыскивают раствором крахмала с йодидом калия и сразу оценивают содержание примесей.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения Г чётко видна зона адсорбции.

Зоны адсорбции примесей на хроматограмме испытуемого раствора сравнивают по совокупности величины и интенсивности поглощения с зонами адсорбции на хроматограммах растворов сравнения А, Б, В и Г.

Суммарное содержание примесей не должно превышать 1 %.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом спектрофотометрии.

*Раствор А*. Одну таблетку помещают в делительную воронку вместимостью 50 мл, прибавляют 5 мл воды, 5 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия и выдерживают на ультразвуковой бане до полного диспергирования таблетки. Экстрагируют 10 мл хлороформа, хлороформный (нижний) слой фильтруют в мерную колбу вместимостью 25 мл через фильтр, содержащий 2 г безводного сульфата натрия. Повторяют экстракцию 2,5 мл хлороформа. Доводят объём хлороформного раствора этанолом 96% до метки. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят смесью хлороформ–этанол 96 % 1:1 до концентрации клонидина (в пересчёте на гидрохлорид) около 3 мкг/мл. В случае появления опалесценции раствор фильтруют как описано выше, отбрасывая первые 3 мл фильтрата.

*Раствор Б*. Около 15,0 мг (точная навеска) стандартного образца клонидина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Переносят 1 мл полученного раствора в делительную воронку вместимостью 200 мл, прибавляют 20 мл воды, 20 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия и перемешивают до полного диспергирования таблетки. Экстрагируют 40 мл хлороформа, хлороформный (нижний) слой фильтруют в мерную колбу вместимостью 100 мл через фильтр, содержащий 10 г безводного сульфата натрия. Повторяют экстракцию 10 мл хлороформа. Доводят объём хлороформного раствора этанолом 96% до метки. В случае появления опалесценции раствор фильтруют, как описано выше, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

*Испытуемый раствор*. К 10 мл раствора А прибавляют 0,02 мл 0,1 М раствора гидрохлорида натрия.

*Раствор стандартного образца*. К 10 мл раствора Б прибавляют 0,02 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия.

*Раствор сравнения А*. К 10 мл раствора А прибавляют 0,02 мл 0,1 М раствора гидрохлорида натрия.

*Раствор сравнения Б*. К 10 мл раствора Б прибавляют 0,02 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора (относительно раствора сравнения А) и раствора стандартного образца (относительно раствора сравнения Б) на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 250 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание клонидина гидрохлорида C9H9Cl2N3·HCl в одной таблетке в процентах от номинального значения (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F∙25}{A\_{0}∙L∙50∙100}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙F}{A\_{0}∙a\_{1}∙L∙200}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца клонидина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание верапамила гидрохлорида в стандартном образце клонидина гидрохлорида, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание клонидина гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотометрии в условиях испытания «Однородность дозирования».

*Раствор А*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 0,3 мг клонидина гидрохлорида, помещают в делительную воронку вместимостью 200 мл, прибавляют 20 мл воды, 20 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия и перемешивают до полного диспергирования таблетки. Экстрагируют 40 мл хлороформа, хлороформный (нижний) слой фильтруют в мерную колбу вместимостью 100 мл через фильтр, содержащий 10 г безводного сульфата натрия. Повторяют экстракцию 10 мл хлороформа. Доводят объём хлороформного раствора этанолом 96% до метки. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят смесью хлороформ–этанол 96 % 1:1 до концентрации клонидина (в пересчёте на гидрохлорид) около 3 мкг/мл. В случае появления опалесценции раствор фильтруют, как описано выше, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

*Испытуемый раствор*. К 10 мл раствора А прибавляют 0,02 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия.

*Раствор сравнения А*. К 10 мл раствора А прибавляют 0,02 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты.

Содержание клонидина гидрохлорида C9H9Cl2N3·HCl в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{A\_{0}∙a\_{1}∙L∙50∙100}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P}{A\_{0}∙a\_{1}∙L∙50}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца клонидина гидрохлорида, мг; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка таблеток, мл; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество клонидина гидрохлорида в одной таблетке, мг. |
|  | *P* | **–** | содержание клонидина гидрохлорида в стандартном образце клонидина гидрохлорида, %. |

**Хранение**. В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.