**Клозапин ФС**

**Клозапин**

**Clozapinum Взамен ФС 42-2803-99**

11-(4-Метилпиперазин-1-ил)-8-хлор-5*Н*-дибензо[*b*,*e*][1,4]диазепин



|  |  |
| --- | --- |
| С18Н19ClN4 | М.м. 326,82 |

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % клозапина C18H19ClN4 в пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. Желтый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в метиленхлориде, растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

\*Растворяется в разведённой уксусной кислоте.

**Подлинность**. *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца клозапина.

**Температура плавления.** От 182 до 186 °С (ОФС «Температура плавления»).

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

*Растворитель*. Вода—метанол 20:80.

*Буферный раствор.* Растворяют 2,04 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят значение рН фосфорной кислотой разведённой 10 % до 2,4±0,05. Полученный раствора переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—метанол—буферный раствор 1:1:8.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—метанол—буферный раствор 4:4:2.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 75,0 мг субстанции, растворяют в 80 мл метанола и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое виалы стандартного образца клозапина для идентификации пиков (содержит примеси А, В, С и D) растворяют в 1,0 мл растворителя.

Примечание.

Примесь А: 8-Хлор-5,10-дигидро-11*Н*-дибензо[*b*,*e*][1,4]диазепин11-он,CAS 50892-62-1;

примесь В: 11,11'-(Пиперазин-1,4-диил)бис(8-хлор-5*Н*-дибензо[*b*,*e*][1,4]диазепин), CAS 263366-81-0;

примесь С: 11-(Пиперазин-1-ил)-8-хлор-5*Н*-дибензо[*b*,*e*][1,4]диазепин, CAS 6104-71-8;

примесь D: {2-[(2-Амино-4-хлорфенил)амино]фенил}(4-метилпиперазин-1-ил)метанон, CAS 65514-71-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки  | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 257 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–4 | 100 | 0 |
| 4–24 | 100→0 | 0→100 |
| 24–29 | 0 | 100 |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В, С и D используются хроматограммы раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и прилагаемая к стандартному образцу клозапина для идентификации пиков.

*Относительное время удерживания соединений*. Клозапин – 1 (около 11 мин); примесь С – около 0,9; примесь D – около 1,1; примесь A – около 1,6; примесь В – около 1,7.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками клозапина и примеси С должно быть не менее 2,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси D умножается на 2,7.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси А не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– площади пиков каждой из примесей В и D не должны превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площади пика примеси C не должны превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать шестикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают до постоянной массы при температуре 105 °С.

**Хлориды.** Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). 0,6 г субстанции встряхивают в течение 5 мин с 15 мл воды и фильтруют. 5 мл полученного фильтрата разводят водой до 10 мл.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,1 г субстанции (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 16,34 мг клозапина C18H19ClN4.

**Хранение**. В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.