**Кломипрамина гидрохлорид, ФС**

**раствор для внутривенного**

**и внутримышечного введения**

**Кломипрамин, раствор для внутривенного**

**и внутримышечного введения**

**Clomipramini hydrochloridi solution**

**pro injectione intravenosa et intramusculari Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кломипрамина гидрохлорид, раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества кломипрамина гидрохлорида C19H23ClN2·HCl.

**Описание.** Прозрачная бесцветная или слабо окрашенная жидкость.

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика кломипрамина на хроматограмме раствора стандартного образца кломипрамина гидрохлорида (раздел «Родственные примеси»).

2. *Качественная реакция.* К 0,5 мл препарата прибавляют 2,0 мл азотной кислоты; должно появиться синее окрашивание.

**Прозрачность.** Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном цветности ВY5 или Y5 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**рН.** От 3,5 до 6,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**

*Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 2,2 г натрия гептансульфоната, растворяют в 20,0 мл воды, прибавляют 20,0 мл уксусной кислоты ледяной, 4,0 мл триэтиламина, 900 мл воды и доводят рН раствора серной кислотой разведенной 16 % до 3,20±0,05. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил—буферный раствор 400:600.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 12,5 мг кломипрамина гидрохлорида*,* помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора ПФБ до метки.

*Раствор стандартного образца имипрамина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мг стандартного образца имипрамина гидрохлорида, растворяют в ПФБ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца кломипрамина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 12,5 мг стандартного образца кломипрамина гидрохлорида, растворяют в ПФБ и доводят объём раствора ПФБ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл раствора стандартного образца кломипрамина гидрохлорида, прибавляют 2,5 мл раствора стандартного образца имипрамина гидрохлорида и доводят объём раствора ПФБ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора для проверки пригодности хроматографической системы и доводят объём раствора ПФБ до метки.

Примечание

Примесь В (имипрамин): 3-(10,11-дигидро-5*H*-дибенз[*b*,*f*]азепин-5-ил)-*N*,*N*-диметилпропан-1-амин, CAS 50-49-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 37 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–20 | 0→50 | 100→50 |
| 20–35 | 50 | 50 |
| 35–37 | 50 → 0 | 50 → 100 |
| 37–45 | 0 | 100 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца кломипрамина гидрохлорида и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Кломипрамин – 1 (около 10 мин); примесь В – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*˗ разрешение (RS)* между пиками примеси В и кломипрамина должно быть не менее 5,0;

*˗ фактор асимметрии* *пика* (*AS*) кломипрамина должен быть не более 2,0;

*˗ относительное стандартное отклонение* площади пика кломипрамина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

*˗ эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику кломипрамина, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика кломипрамина должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

− площадь пика любой примеси не должна превышать площадь пика кломипрамина на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (не более 0,5 %);

− суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать трехкратную площадь пика кломипрамина на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы (не более 1,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади пика кломипрамина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,1 %).

**Извлекаемый объём.** Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 2,0 ЕЭ на 1 мг кломипрамина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность**. Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий около 12,5 мг кломипрамина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислотой раствором 0,01 М до метки.

*Раствор стандартного образца кломипрамина гидрохлорида.* Около 12,5 мг (точная навеска) стандартного образа кломипрамина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,01 М и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора хлористоводородной кислотой раствором 0,01 М до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца кломипрамина гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 254 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют хлористоводородной кислоты раствор 0,01 М.

Содержание кломипрамина гидрохлорида C19H23ClN2·HCl в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца кломипрамина гидрохлорида; |
|  | *V1* | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца кломипрамина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание кломипрамина гидрохлорида в стандартном образце кломипрамина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество кломипрамина гидрохлорида в препарате, мг/мл. |

**Хранение.** В сухом, защищенном от света месте.