**Кломипрамина гидрохлорид ФС**

**Кломипрамин**

**Clomipramini hydrochloridum Вводится впервые**

*N*,*N*-Диметил-3-(3-хлор-10,11-дигидро-5*H*-дибенз[*b*,*f*]азепин-5-ил)пропан-1-амина гидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C19H23ClN2·HCl | М.м. 351,31  М.м. 314,85 (основание) |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % кломипрамина гидрохлорида C19H23ClN2·HCl в пересчёте на сухое вещество.

**Описание**. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

\*Слегка гигроскопичен.

**Растворимость**. Очень легко растворим в уксусной кислоте безводной, легко растворим в воде и метаноле, растворим в спирте 95 %.

**Подлинность**

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

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах 2-пропанола, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

2 *Качественная реакция.* Около 50 мг субстанции растворяют в 5 мл воды, прибавляют 1,0 мл аммиака раствора 10 %, выдерживают в течение 5 мин и фильтруют. Фильтрат подкисляют раствором азотной кислоты разведенной 12,5 %. Полученный раствор должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС "Общие реакции на подлинность").

3. *Качественная реакция.* Около 6 мг субстанции растворяют в 2,0 мл азотной кислоты концентрированной; должно появиться синее окрашивание.

**Температура плавления.** От 191 до 195 °С (с разложением, ОФС «Температура плавления», метод 1, без предварительного подсушивания).

**\*\*Прозрачность раствора.** Раствор 2,0 г субстанции в 20 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*\*Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y5 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 3,5 до 5,0 (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы защищают от света и используют сразу после приготовления.

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 1,2 г натрия дигидрофосфата дигидрата, растворяют в 950 мл воды, добавляют 1,1 мл нониламина и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,00±0,05. Полученный раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор 25:75.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—буферный раствор 35:65.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в ПФА, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

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

*Раствор для идентификации пиков примесей.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 22,6 мг стандартного образца имипрамина гидрохлорида, 4,0 мг стандартного образца примеси С, 4,0 мг стандартного образца примеси D, 2,0 мг стандартного образца примеси F, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10 мг стандартного образца кломипрамина гидрохлорида, 3 мг стандартного образца примеси С, растворяют в ПФА и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА 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.

Примесь С: 3-(5*H*-дибенз[*b*,*f*]азепин-5-ил)-*N*,*N*-диметилпропан-1-амин, CAS 2095-42-3.

Примесь D: 3-(3,7-дихлор-10,11-дигидро-5*H*-дибенз[*b*,*f*]азепин-5-ил)-*N*,*N*-диметилпропан-1-амин, CAS 3589-22-8.

Примесь F: 3-хлор-10,11-дигидро-5*H*-дибенз[*b*,*f*]азепин, CAS 32943-25-2.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель нитрильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 10 | 100 | 0 |
| 10 – 20 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 20 – 32 | 0 | 100 |
| 32 – 34 | 0 → 100 | 100 → 0 |
| 34 – 44 | 100 | 0 |

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

*Идентификация примесей.* Хроматограмма раствора для идентификации пиков примесей используется для идентификации пиков примесей В, С, D, F.

*Относительное время удерживания соединений.* Кломипрамин – 1 (около 8 мин), примесь В – около 0,7, примесь С – около 0,9, примесь D – около 1,7, примесь F – около 2,2.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками кломипрамина и примеси С должно быть не менее 3,0.

*Допустимое содержание примесей:*

– площадь пика примеси В не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора для идентификации пиков примесей (не более 1,0 %);

– площади пиков примесей С и D не должны превышать площади соответствующих пиков на хроматограмме раствора для идентификации пиков примесей (не более 0,2 %);

– площадь пика примеси F не должна превышать площадь соответствующего пика на хроматограмме раствора для идентификации пиков примесей (не более 0,1 %);

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

– суммарная площадь пиков всех неидентифицированных примесей не должна превышать 0,2 кратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать площадь пика кломипрамина на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 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 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

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

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

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

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50,0 мл спирта 95 %, прибавляют 5,0 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 35,13 мг кломипрамина гидрохлорида C19H23ClN2·HCl.

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

\* Приводится для информации.

\*\* Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.