**Кломипрамина гидрохлорид, таблетки ФС**

**Кломипрамин, таблетки**

**Clomipramini hydrochloridi tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат кломипрамина гидрохлорид, таблетки (таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой; таблетки, покрытые пленочной оболочкой; таблетки покрытые оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

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

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

**Подлинность**

*1. Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»)*.* Спектры поглощения испытуемого раствора (раздел «Количественное определение») в области от 230 до 350 нм должен иметь максимум при 252 нм и плечо в интервале от 268 до 272 нм.

2. *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* К порошку растёртых таблеток, содержащему 0,15 г кломипрамина гидрохлорида, прибавляют 10 мл хлороформа, встряхивают в течение 5 мин, фильтруют и выпаривают фильтрат досуха. К полученному остатку прибавляют горячий ацетон и сушат при температуре 110 °С в течение 30 мин (*испытуемый образец*).

Инфракрасный спектр испытуемого образца, 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.

**Растворение**

*1.* *Таблетки*. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объем среды растворения: | 900 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения мешалки: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный фильтрат разводят средой растворения до концентрации кломипрамина гидрохлорида около 0,028 мг/мл.

*Раствор стандартного образца кломипрамина гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 23 мг (точная навеска) стандартного образца кломипрамина гидрохлорида, растворяют в среде растворения и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора средой растворения до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца кломипрамина гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 252 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество кломипрамина гидрохлорида C19H23ClN2·HCl, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца кломипрамина гидрохлорида; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца кломипрамина гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание кломипрамина гидрохлорида в стандартном образце кломипрамина гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество кломипрамина гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) кломипрамина гидрохлоридаC19H23ClN2·HCl.

*2. Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.* Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

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

*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.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 40 мг кломипрамина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 15 мл ПФА, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора ПФА 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, 4,0 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 50 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 20 мл помещают 5,0 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 0,2 %)

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,2 кратную площадь пика кломипрамина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %)

– 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 %).

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

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

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг кломипрамина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 200 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, встряхивают в течение 1 ч, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 15,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 252 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *226* | **–** | удельный показатель поглощения кломипрамина гидрохлорида; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество кломипрамина гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

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