**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Клоназепам, таблетки ФС**

**Клоназепам, таблетки**

**Clonazepami tabulettae Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат клоназепам, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества клоназепама C15H10ClN3O3.

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

**Подлинность.** *ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика клоназепама на хроматограмме раствора стандартного образца клоназепама (раздел «Количественное определение»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество клоназепама, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Вода; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 75 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—метанол—ацетонитрил 400:300:300.

*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 раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации клоназепама около 0,5 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца клоназепама.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца клоназепама, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 300 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 30 °C; |
| Скорость потока |  | 1,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объем пробы |  | 100 мкл; |
| Время хроматографирования |  | 2-х кратное от времени удерживания пика клоназепама. |

Хроматографируют раствор стандартного образца клоназепама и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца клоназепама:

**–** *фактор асимметрии* пика (*AS*) клоназепама должен быть не более 2,0;

**–** *относительное стандартное отклонение* площади пика клоназепама должно быть не более 2 % (6 определений).

Количество клоназепама, перешедшее в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | **–** | площадь пика клоназепама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика клоназепама на хроматограмме раствора стандартного образца клоназепама; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца клоназепама, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание клоназепама в стандартном образце клоназепама, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество клоназепама в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) клоназепама C15H10ClN3O3.

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

Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*Растворитель.* Тетрагидрофуран—метанол—вода 130:520:600.

*Буферный раствор.* Растворяют 6,6 г аммония фосфата в воде, доводят значение рН до 8,0±0,1 фосфорной кислотой разведенной 10 % или натрия гидроксида раствором 1 М, переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Тетрагидрофуран—метанол—буферный раствор 130:520:600.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 5 мг клоназепама, прибавляют 35 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин, охлаждают, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца клоназепама.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца клоназепама, растворяют в растворителе 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 стандартного образца примесей клоназепама.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А клоназепама, около 5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В клоназепама, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца клоназепама, 1,0 мл раствора стандартного образца примесей клоназепама и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10,0 мг стандартного образца клоназепама, 10,0 мг стандартного образца примеси А и 10,0 мг стандартного образца примеси В, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А: (2-амино-5-нитрофенил)(2-хлорфенил)метанон, CAS 2011-66-7;

примесь B: 3-амино-6-нитро-4-(2-хлорфенил)хинолин-2(1*H*)-он, CAS 55198-89-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии (С8), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-х кратное от времени удерживания пика клоназепама. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Клоназепам – 1 (около 7 мин); примесь В – около 2,1; примесь А – около 2,3.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками примеси А и примеси В должно быть не менее 2,0.

Содержание примеси А и примеси В в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика примеси А или примеси В, соответственно, на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика примеси А или площадь пика примеси В на хроматограмме стандартного раствора, соответственно; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца примеси А или примеси В, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси А в стандартном образце примеси А клоназепама, или содержание примеси В в стандартном образце примеси В клоназепама, соответственно, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество клоназепама в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 1,0 %;

- примесь В – не более 0,5 %.

Содержание любой другой примеси в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | − | площадь пика клоназепама на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a1* | − | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a0* | − | навеска стандартного образца клоназепама, мг; |
|  | *P* | − | содержание клоназепама в стандартном образце клоназепама, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество клоназепама в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей.*

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма любых других примесей – не более 0,5 %.

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор*. Порошок одной растертой таблетки помещают в мерную колбу вместимостью 5 мл, прибавляют 3 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане, охлаждают, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. При необходимости полученный раствор разводят растворителем до концентрации клоназепама около 0,1 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца клоназепама и испытуемый раствор.

Содержание клоназепама в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

;

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика клоназепама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика клоназепама на хроматограмме раствора стандартного образца клоназепама; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца клоназепама, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание клоназепама в стандартном образце клоназепама, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество клоназепама в одной таблетке, мг. |

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Раствор стандартного образца клоназепама.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца клоназепама, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца клоназепама и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца клоназепама:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) клоназепама должен быть не более 1,5;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика клоназепама должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание клоназепама C15H10ClN3O3 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика клоназепама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика клоназепама на хроматограмме раствора стандартного образца клоназепама; |
|  | *а*1 | **–** | навеска порошка таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца клоназепама, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание клоназепама в стандартном образце клоназепама, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество клоназепама в одной таблетке, мг. |

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