МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клопамид** |  | **ФС** |
| **Клопамид** |  |  |
| **Clopamidum** |  | **Вводится впервые** |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| *N*-[(2*RS*,6*SR*)-2,6-Диметилпиперидин-1-ил]-3-сульфамоил-4-хлорбензамид | | | |
|  | | | |
| C14H20ClN3O3S | | М.м. 345,84 | |

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % клопамида C14H20ClN3O3S в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

\*Гигроскопичен. Проявляет полиморфизм.

**Растворимость.** Мало растворим в воде и этаноле, умеренно растворим в метаноле.

**Подлинность.** *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 клопамида.

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

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* Растворяют 1 г аммония ацетата в 950 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,00±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Подвижная фаза В (ПФВ).* Вода—тетрагидрофуран 200:800.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 10 мг стандартного образца клопамида для проверки пригодности системы (содержит примеси В, С и Н) в 1,0 мл метанола.

Примечание

Примесь В: 4-хлорбензойная кислота, CAS 74-11-3.

Примесь С: 3-сульфамоил-4-хлорбензойная кислота, CAS 1205-30-7.

Примесь Н: 3-[(*E*)-[(диметиламино)метилен]сульфамоил]-*N*-[(2*RS*,6*SR*)-2,6-диметилпиперидин-1-ил]-4-хлорбензамид.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 0,4 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 235 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | ПФВ, % |
| 0–35 | 95 → 75 | 5 → 25 | 0 |
| 35–45 | 75 → 35 | 25 → 65 | 0 |
| 45–50 | 35 → 30 | 65 → 0 | 0 → 70 |
| 50–60 | 30 | 0 | 70 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Клопамид – 1 (около 33 мин); примесь С – около 0,8; примесь Н – около 1,2; примесь В – около 1,4.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей В, С и Н используются хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу клопамида для проверки пригодности системы.

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь В – 0,5; примесь Н – 0,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей В, С и Н не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- 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 более чем в 10 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

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

***N*-нитрозамины.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение примесей *N*-нитрозаминов».

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 2,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают до постоянной массы при температуре 105 оС.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %.

*Растворитель.* Ацетон—метанол 20:85.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,25 г субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Эталонный раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,5 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона (ОФС «Тяжёлые металлы») и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Контрольный раствор.* Используют 20 мл растворителя.

К 20,0 мл каждого раствора прибавляют 2,0 мл буферного раствора рН 3,5. Перемешивают и прибавляют 1,2 мл тиоацетамидного реактива. Немедленно перемешивают. Через две минуты сравнивают окраски полученных растворов.

*Пригодность системы.* Эталонный раствор по сравнению с контрольным раствором должен быть окрашен в светло-коричневый цвет.

*Допустимое содержание тяжёлых металлов.* Окраска испытуемого раствора не должна превышать по интенсивности окраску эталонного раствора.

При затруднении в оценке растворы фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Фильтрование проводят медленно и единообразно при умеренном и постоянном нажатии на поршень. Сравнивают пятна на фильтрах, полученные от фильтрования различных растворов. Коричневая окраска пятна на фильтре, полученного после фильтрования испытуемого раствора, не должна превосходить по интенсивности окраску пятна на фильтре, полученного после фильтрования эталонного раствора.

**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 0,28 г (точная навеска) субстанции растворяют в 70 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 34,58 мг клопамида C14H20ClN3O3S.

**Хранение.** В герметичной упаковке в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.