МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Клозапин, таблетки ФС**

**Клозапин, таблетки**

**Clozapini tabulettae Взамен ФС 42-3018-94**

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

Cодержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества клозапина C18H19ClN4.

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

**Подлинность**

*1. Спектрофотометрия.* Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца клозапина в области от 220 до 350 нм должны иметь максимумы при одних и тех же длинах волн (раздел «Количественное определение»).

*2. Качественная реакция.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 30 мг клозапина, растворяют при перемешивании в 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, прибавляют 0,1 мл хромовой кислоты; должен образоваться жёлтый осадок, переходящий при стоянии в красно-оранжевый.

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Количество клозапина перешедшего в среду растворения определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объем среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения корзинки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 30 мин. |

*Испытуемый раствор*. Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 30 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации клозапина около 0,01 мг/мл.

*Раствор стандартного образца клозапина*. Около 25 мг (точная навеска) стандартного образца клозапина помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в среде растворения 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.

Раствор используют свежеприготовленным.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца клозапина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 294 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют среду растворения.

Количество клозапина, перешедшего в раствор, в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | – | оптическая плотность раствора стандартного образца клозапина; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца клозапина, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | – | содержание клозапина в стандартном образце клозапина, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество клозапина в одной таблетке, мг. |

Через 30 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) клозапина C18H19ClN4.

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 1,36 г калия дигидрофосфата, растворяют в 900 мл воды и доводят значение pH раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,4 ±0,1. В мерную колбу вместимостью 1 л количественно переносят полученный раствор и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил*.*

*Растворитель*. Вода—метанол 20:80.

*Испытуемый раствор*. Навеску порошка растёртых таблеток, эквивалентную около 20 мг клозапина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 40 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора идоводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца клозапина для идентификации пиков (содержит примесиА, В, С и D) растворяют в 1,0 мл растворителя.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь А: 8-Хлор-5,10-дигидро-11*Н*-дибензо[*b*,*e*][1,4]диазепин11-он,CAS 50892-62-1.

Примесь В: 11,11'-(Пиперазин-1,4-диил)бис(8-хлор-5*Н*-дибензо[*b*,*e*][1,4]диазепин), CAS 263366-81-0.

Примесь С: 11-(Пиперазин-1-ил)-8-хлор-5*Н*-дибензо[*b*,*e*][1,4]диазепин, CAS 6104-71-8.

Примесь D: {2-[(2-Амино-4-хлорфенил)амино]фенил}(4-метилпиперазин-1-ил)метанон, CAS 65514-71-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (C18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 257 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время регистрации хроматограммы | 24 мин. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-24 | 95→40 | 5→60 |
| 24-25 | 40→95 | 60→5 |
| 25-35 | 95 | 5 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Клозапин – 1 (около 12 мин); примесь С – около 0,95; примесь D – около 1,2; примесь A – около 1,5; примесь В – около 1,7.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика клозапина должно быть не менее 10,0.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками клозапина и примеси С должно быть не менее 2,0;

– *разрешение (RS)* между пиками клозапина и примеси D должно быть не менее 3,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

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

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

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси D умножается на 2,7.

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



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где |  | **–** | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика клозапина на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество клозапина в одной таблетке, мг; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной таблетки, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

– любая примесь – не более 0,3 %;

– сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (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 в условиях испытания «Растворение» со следующими изменениями. Все растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 0,1 г клозапина, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры 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 хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца клозапина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 294 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения используют хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М.

Содержание клозапина C18H19ClN4 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А1* | **–** | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А0* | **–** | оптическая плотность раствора стандартного образца клозапина; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца клозапина, мг; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание клозапина в стандартном образце клозапина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество клозапина в одной таблетке, мг. |

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