МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клозапин** |  | **ФС.2.1.0612** |
| **Клозапин** |  |  |
| **Clozapinum** |  | **Взамен ФС 42-2803-99** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| С18Н19ClN4 | М.м. 326,82 |
| [5786-21-0] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

11-(4-Метилпиперазин-1-ил)-8-хлор-5*Н*-дибензо[*b*,*e*][1,4]диазепин.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % клозапина С18Н19ClN4 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических соединений вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Жёлтый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Легко растворим в метиленхлориде, растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

\*Растворяется в уксусной кислоте разведённой 12 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца клозапина.

ИСПЫТАНИЯ

**Температура плавления.** От 182 до 186 °С (ОФС «Температура плавления»).

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

*Буферный раствор.* Растворяют 2,04 г калия дигидрофосфата в 900 мл воды и доводят значение рН до 2,4 фосфорной кислотой разведённой 10 %. Количественно переносят полученный раствора в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—метанол—буферный раствор 1:1:8.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—ацетонитрил—метанол—2:4:4.

*Растворитель*. Вода—метанол 20:80.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 75 мг субстанции, растворяют в 80 мл метанола и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора 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 для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое виалы стандартного образца клозапина для идентификации пиков (содержит примеси А, В, С и D) растворяют в 1,0 мл растворителя.

Примечание

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

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

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки  | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 257 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–4 | 100 | 0 |
| 4–24 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 24–29 | 0 | 100 |

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

*Относительное время удерживания соединений*. Клозапин – 1 (около 11 мин); примесь С – около 0,9; примесь D – около 1,1; примесь A – около 1,6; примесь В – около 1,7.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков примесей А, В, С и D используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмму, прилагаемую к стандартному образцу клозапина для идентификации примесей.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками клозапина и примеси С должно быть не менее 2,5.

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

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А не должна превышать площадь пика клозапина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- площади пиков каждой из примесей В и D не должны превышать двукратную площадь пика клозапина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площади пика примеси C не должны превышать трёхкратную площадь пика клозапина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь пика клозапина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать шестикратную площадь пика клозапина на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,6 %).

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

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции до постоянной массы при температуре 105 °С.

**Хлориды.** Не более 0,01 % (ОФС «Хлориды»). Помещают 0,6 г субстанции в мерную колбу вместимостью 15 мл, встряхивают в течение 5 мин с 15 мл воды, доводят объём раствора водой до метки и фильтруют. Для определения используют 5 мл полученного фильтрата разведённого водой до 10 мл.

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,1 г (точная навеска) субстанции в 50 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 16,34 мг клозапина C18H19ClN4.

ХРАНЕНИЕ

В плотно укупоренной упаковке.

\*Приводится для информации.