МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клонидина гидрохлорид** |  | **ФС.2.1.0110** |
| **Клонидин** |  |  |
| **Clonidini hydrochloridum** |  | **Взамен ФС.2.1.0110.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C9H9Cl2N3∙HCl | М.м. 266,56 |
| [4205-91-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

*N*-(Имидазолидин-2-илиден)-2,6-дихлоранилина гидрохлорид.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % клонидина гидрохлорида C9H9Cl2N3∙HCl в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

**Растворимость.** Растворим в воде, спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1.* *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 клонидина гидрохлорида.

*2. Спектрофотометрия.* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл, помещают 30 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,01 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 245 нм до 350 нм имеет максимумы поглощения при 272 нм и 279 нм. Удельный показатель поглощения при 272 нм составляет около 18 и при 279 нм – около 16.

*3. Качественная реакция.* Субстанция дает характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

ИСПЫТАНИЯ

\***Прозрачность раствора**. Раствор 0,5 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

\***Цветность раствора**. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном Y7 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН раствора**. От 4,5 до 5,5 (5 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Раствор А.* В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают 1,0 мл триэтиламина и доводят водой до метки.

*Подвижная фаза.* Ацетонитрил—раствор А 320:680. Доводят рН фосфорной кислотой до 6,9.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 15 мг (точная навеска) субстанции растворяют в 60 мл ПФ, используя при необходимости ультразвуковую ванну, и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 30 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца клонидина гидрохлорида и 30 мг (точная навеска) 2,6-дихлоранилина [608-31-1] растворяют в ацетонитриле и доводят объём тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

Раствор защищают от света и используют свежеприготовленным или хранят при температуре 4 °С в течение 30 сут.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения А доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 300 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный 10 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 220 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 6,6-кратное от времени удерживания пика клонидина гидрохлорида. |

Хроматографируют растворы сравнения А и Б и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Клонидина гидрохлорид – 1, 2,6-дихлоранилин – 3,3.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора сравнения А:

- *относительное стандартное отклонение* площадей всех пиков должно быть не более 5,0 % (6 введений);

- *коэффициент ёмкости* (*k′*) для всех пиков должен быть не менее 1,7.

Содержание примеси 2,6-дихлоранилина в субстанции в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}}{S\_{0}∙a\_{1}∙5},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика 2,6-дихлоранилина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика 2,6-дихлоранилина на хроматограмме раствора сравнения Б; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции клонидина гидрохлорида, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца 2,6-дихлоранилина, мг. |

Содержание любой другой примеси в субстанции в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}}{S\_{0}∙a\_{1}∙5},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | средняя площадь пика клонидина гидрохлорида на хроматограмме раствора сравнения Б; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции клонидина гидрохлорида, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца клонидина гидрохлорида, мг. |

*Допустимое содержание примесей*:

- примесь 2,6-дихлоранилина – не более 0,1 %;

- любая другая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,2 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,1 площади пика клонидина гидрохлорида на хроматограмме раствора сравнения Б (менее 0,04 %).

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 % Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б) в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

\***Бактериальные эндотоксины**. Не более 1215 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,2 г (точная навеска) субстанции в 0,5 мл муравьиной кислоты, прибавляют 25 мл уксусного ангидрида и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до появления зелёного окрашивания (индикатор – 0,1 мл кристаллического фиолетового раствора 0,1 %).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 26,66 мг клонидина гидрохлорида C9H9Cl2N3∙HCl.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке.

\*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.