МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Нитразепам, таблетки ФС**

**Нитразепам, таблетки**

**Nitrazepami tabulattae Взамен ФС 42-2138-94**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат нитразепам, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и ниже приведенным требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества нитразепама C15H11N3O3.

**Описание**. Содержание раздела должно соответствовать ОФС «Таблетки».

**Подлинность**. *1. Спектрофотометрия*. Ультрафиолетовые спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца в области длин волн от 220 до 400 нм должны иметь максимум при длине волны 260 нм («Количественное определение»).

2. Тонкослойная хроматография. Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б (0,5 мкг) по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца нитразепама (0,5 мкг) («Родственные примеси»).

**Растворение**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» методом спектрофотометрии.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Вращающаяся корзинка»; |
| Среда растворения: | 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты; |
| Объем среды растворения: | 1000 мл; |
| Температура: | 37 ± 0,5 °С; |
| Скорость вращения корзинки: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор*. Каждую корзинку, в которую помещена одна таблетка, погружают в сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до концентрации нитразепама около 0,005 мг/мл.

*Раствор стандартного образца*. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца нитразепама помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл среды растворения и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора средой растворения до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения*. Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 278 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

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



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

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) нитразепама C15H11N3O3.

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Хроматография», ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Все растворы нитразепама используют свежеприготовленными и защищают от действия света*.

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F254.

*Раствор для детектирования*. 50 мг нафтилэтилендиамина дигидрохлорида растворяют в 10 мл спирта 95 %.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Нитрометан – этилацетат 17:3 или бензол – метилэтилкетон 2:1.

*Испытуемый раствор А*. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую 40 мг нитразепама, смешивают с 25 мл хлороформа, взбалтывают в течение 5 мин и фильтруют. Фильтрат выпаривают досуха, полученный остаток растворяют в 2 мл хлороформа.

*Испытуемый раствор Б*. К 0,01 мл испытуемого раствора А прибавляют 2 мл хлороформа.

*Раствор стандартного образца нитразепама*. 10,0 мг стандартного образца нитразепама помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл хлороформа и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор примеси В нитразепама*. 20,0 мг примеси В нитразепама помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл хлороформа и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора хлороформом до метки.

Примечание.

Примесь В: (2-Амино-5-нитрофенил)фенилметанон, CAS 1775-95-7.

На линию старта пластинки наносят 5 мкл (100 мкг) испытуемого раствора А, 5 мкл (0,5 мкг) испытуемого раствора Б, 5 мкл (0,5 мкг) и 1 мкл (0,1 мкг) раствора стандартного образца нитразепама, 10 мкл (0,2 мкг) раствора примеси В нитразепама. Пластинку с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора стандартного образца нитразепама (0,1 мкг) четко видна зона адсорбции.

Любая зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора А по интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца нитразепама (0,5 мкг) (не более 0,5 %).

Затем хроматограмму помещают в камеру для диазотирования. Перед этим на дно камеры помещают бюкс с хлористоводородной кислотой концентрированной. Вносят в бюкс 5 г натрия нитрита и, после образования в камере достаточного количества паров оксидов азота, вносят туда пластинку. Через 15 мин пластинку вынимают, выдерживают в вытяжном шкафу в течение 40 мин и опрыскивают раствором для детектирования.

Любая зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора А, расположенная на уровне зоны адсорбции примеси В нитразепама, по интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора примеси В нитразепама (0,2 мкг) (не более 0,2 %).

Суммарное содержание примесей не должно превышать 2 %.

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

**Однородность дозирования**. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

*Испытуемый раствор*. Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл воды, встряхивают до полного распада таблетки, доводят объем раствора спиртом 95 % до метки и фильтруют. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 5 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора спиртом 95 % до метки. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят раствором сравнения до концентрации нитразепама около 0,01 мг/мл.

Содержание нитразепама C15H11N3O3 в процентах от заявленного количества (*Х*) в одной таблетке вычисляют по формуле:



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

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом спектрофотометрии.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 5 мг нитразепама, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл спирта 95 %, взбалтывают в течение 10 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. 10,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 5 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора спиртом 95 % до метки.

*Раствор стандартного образца*. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца нитразепама помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл спирта 95 % и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. 1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 5 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и доводят объем раствора спиртом 95 % до метки.

*Раствор сравнения*. 5 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора спиртом 95 % до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 260 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание нитразепама C15H11N3O3 в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙1∙P∙100∙50∙G}{A\_{0}∙a\_{1}∙10 ∙100∙50∙L}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{A\_{0}∙a\_{1}∙L∙10}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *A*0 | – | оптическая плотность раствора стандартного образца; |
|  | *a*1 | – | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца нитразепама, мг; |
|  | *P* | – | содержание нитразепама в стандартном образце нитразепама, %; |
|  | *G* | – | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество нитразепама в одной таблетке, мг. |

**Хранение**. В защищенном от света месте.