МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, таблетки, диспергируемые в полости рта** |  | **ФС** |
| **Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, таблетки, диспергируемые в полости рта** |  |  |
|  **Bromodihydrochlorophenylbenzodiazepini tabulettae masticatoriae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, таблетки, диспергируемые в полости рта. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества бромдигидрохлорфенилбензодиазепина С15Н10BrClN2O.

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

**Подлинность.**

*1.* *ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика бромдигидрохлорфенилбензодиазепина на хроматограмме раствора стандартного образца бромдигидрохлорфенилбензодиазепина (Б) (раздел «Родственные примеси»).

2. *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»)*.* Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 300 до 350 нм должен соответствовать спектру поглощения раствора стандартного образца бромдигидрохлорфенил-бензодиазепина (раздел «Количественное определение»).

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | вода; |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 15 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку (в случае дозировок менее 1 мг используют объединенный образец из нескольких таблеток, содержащий не менее 1 мг бромдигидрохлорфенилбензодиазепина). Через 15 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиазепина около 2 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца бромдигидрохлорфенилбензодиазе-* *пина*. Около 50 мг (точная навеска) стандартного образца бромдигидрохлорфенилбензодиазепина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 20 мл спирта 96 %, доводят объём раствора этим же растворителем до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца бромдигидрохлорфенилбензодиазепина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 231 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

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

$$X=\frac{A\_{1}∙F·a\_{0}·1·P·500}{A\_{0}∙L·n∙50·500}= \frac{A\_{1}∙F·a\_{0}·1·P}{A\_{0}∙L·n∙50},$$

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

Через 15 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (Q) бромдигидрохлорфенилбензодиазепина С15Н10BrClN2O от заявленного количества.

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 900 мл воды, прибавляют 1,0 мл фосфорной кислоты концентрированной, перемешивают и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* ПФА—ПФБ 7:3.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растертых таблеток, соответствующую около 5 мг бромдигидрохлорфенилбензодиазепина, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 35 мл спирта 95 %, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин и охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора этим же растворителем до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор стандартного образца бромдигидрохлорфенилбензодиазепина (А)*. Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца бромдигидрохлорфенилбензодиазепина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 35 мл ацетонитрила, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца бромдигидрохлорфенилбензодиазепина (Б).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца бромдигидрохлорфенилбензодиазепина (А) и доводят объём раствора ацетонитрилом до метки.

*Раствор стандартного образца бромдигидрохлорфенилбензодиазепина (В).* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца бромдигидрохлорфенил-бензодиазепина (А), доводят объём раствора ацетонитрилом до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 100 мл переносят 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 10,0 мл раствора стандартного образца бромдигидрохлорфенилбензодиазепина (А), прибавляют 10,0 мл натрия гидроксида раствора 1 М и выдерживают на кипящей водяной бане в течение 30 мин. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 2,1 мл хлористоводородной кислоты разведенной 8,3 % и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца бромдигидрохлорфенилбензодиазепина (В) и доводят объём раствора растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 5 | 70 | 30 |
| 5 – 15 | 70 → 60 | 30 → 40 |
| 15 – 35 | 60 → 35 | 40 → 65 |
| 35 – 44 | 35 → 5 | 65 → 95 |
| 44 - 45 | 5 → 70 | 95 → 30 |
| 45 - 55 | 70 | 30 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца бромдигидрохлорфенилбензодиазепина (Б), раствор стандартного образца бромдигидрохлорфенилбензодиазепина (В) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Бромдигидрохлор-

фенилбензодиазепин – 1 (около 18 мин), пики на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы – около 1,45, 1,55 и 1,75.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме испытуемого раствора:

- *фактор асимметрии* пика *(АS)* бромдигидрохлорфенилбензодиазе-

пина должен быть не более 1,5;

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику бромдигидрохлорфенилбензодиазепина, должна составлять не менее 10000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиком с относительным временем удерживания 1,45 и пиком с относительным временем удерживания 1,55 должно составлять не менее 1,5;

- *разрешение (RS)* между пиком с относительным временем удерживания 1,55 и пиком с относительным временем удерживания 1,75 должно быть не менее 5,0.

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

На хроматограмме раствора стандартного образца бромдигидрохлорфенилбензодиазепина (В) *относительное стандартное отклонение* площади пика бромдигидрохлорфенилбензодиазепина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙1·1·P·G·50}{S\_{0}∙a\_{1}·50·20·100·L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·G}{S\_{0}∙a\_{1}·L·2000},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика бромдигидрохлорфенилбензодиазепина на хроматограмме раствора стандартного образца бромдигидрохлорфенилбензодиазепина (В); |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растертых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца бромдигидрохлорфенилбензодиазепина, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание бромдигидрохлорфенилбензодиазепина в стандартном образце бромдигидрохлорфенилбензодиазепина, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество бромдигидрохлорфенилбензодиа-зепина в одной таблетке, мг. |

*Допустимое содержание примесей.* Содержание любой примеси должно быть не более 0,2 %, суммы примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом спектрофотометрии в условиях испытания «Количественное определение».

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 0,5 мл воды, встряхивают в течение 10 мин. Прибавляют 20 мл спирта 96 %, встряхивают в течение 20 мин, доводят объём тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят водой до концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиазепина 0,004 мг/мл.

Содержание бромдигидрохлорфенилбензодиазепина С15Н10BrClN2O в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P·F·25·1·2}{A\_{0}∙L∙100·20·20}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙P·F}{A\_{0}∙L·800},$$

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

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

Растворы используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 1 мг бромдигидрохлорфенилбензодиазепина, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 20 мл спирта 96 %, встряхивают в течение 10 мин, доводят объём тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл переносят 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца бромдигидрохлорфенилбензодиазе-пина.* Около 80 мг (точная навеска) стандартного образца бромдигидрохлорфенилбензодиазепина помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл спирта 96 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца бромдигидрохлорфенилбензодиазепина на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 231 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, используя в качестве раствора сравнения смесь спирт 96 %—вода 1:10.

Содержание бромдигидрохлорфенилбензодиазепина С15Н10BrClN2O в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙1·2·25∙20·G·Р}{A\_{0}∙a\_{1}·L·100·20·20·2}=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙G·P}{A\_{0}∙a\_{1}·L·80},$$

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

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